Unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen mit H-aciden Verbindungen und Formaldehyd in einem Arbeitsgang

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
KURT MÜLLER
aus Rickenbach

1963

7431

Unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen mit H-aciden Verbindungen und Formaldehyd in einem Arbeitsgang

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Kurt Müller

aus Rickenbach

-1963-

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Januar 1963

Dekan: Professor Dr. Karl Grell
1. Berichterstatter: Professor Dr. Heinrich Hellmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. Eugen Müller

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Hellmann im Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. H. Hellmann

danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für wertvolle Ratschläge sowie für die stete Förderung und vielseitige Unterstüzung, die mir bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit zuteil wurde.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0042

Inhaltsverzeichnis

A. Unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen im Eintopfverfahren an Desoxybenzoin

I. Einleitung 11

II. Theorie der unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation 15

1. Alkalien oder tertiäres Amin als Katalysator 15
2. Reaktionen ohne Katalysator 19
3. Reaktionen mit Piperidin als Katalysator 19

III. Aufgabe der eigenen Arbeit 23

1. Kondensationen von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-malonester 23
   a) Eintopfkondensation 23
   b) Kondensation über die Mannich-Base 24
   c) Michael-Addition 26
2. Kondensationen von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-acetessigester 26
   a) Kondensation über die Mannich-Base 26
   b) Eintopfkondensation 28
   c) Michael-Addition 32
3. Kondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-acetylaceton 33
   a) Kondensation über die Mannich-Base 33
   b) Eintopfkondensation 34

c) Michael-Addition 37

4. Kondensationen von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Cyclopentanon-carbonsäureester-(2) 40
a) Kondensation über die Mannich-Base 40
b) Eintopfkondensation 41
c) Michael-Addition 42

5. Kondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und p-Tosyl-malonester 43

6. Kondensation von Phenylaceton mit Paraformaldehyd und Acetamino-malonester 45

IV. Nebenreaktionen bei der unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation 46

V. Zusammenfassung 47

B. Unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen im Eintopfverfahren mit Sulfinsäuren als H-aciden Partnern 49

I. Bekannte unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen im Einstufenverfahren mit Partnern, die ihr reaktives Zentrum am Heteroatom tragen 49

II. Umsetzungen von methylenaktiven Verbindungen mit Formaldehyd und Sulfinsäuren 51

1. Kondensationen mit Indol 51

2. Kondensationen mit Antipyrin 52

3. Kondensationen mit β-Naphtol 53

4. Kondensationen mit 4-Hydroxy-cumarin 54

5. Kondensationen mit Dihydroresorcin und Dimedon 55

6. Kondensationen mit Desoxybenzoin 56

7. Kondensationen mit 1,2-Diphenyl-pyrazolidin-dion-(3,5) 56

III. Über den Mechanismus der Reaktion 57

1. Mechanismus der Reaktion unter sauren Bedingungen 58

2. Mechanismus der Reaktion unter basischen Bedingungen 60

IV. Zusammenfassung 61

C. Beschreibung der Versuche 63

1. Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin 63

2. 1-Acetamino-3-phenyl-butyrophenon-1,1-dicarbonsäure-dimethylester 63

3. Umsetzung von Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin mit Acetamino-malonsäuremethylester 64

4. Umsetzung von Methylen-Desoxybenzoin mit Acetamino-malonsäuredimethylester 64

5. 1-Acetamino-1-acetyl-3-phenylbutyrophenon-1-carbonsäuremethylester 65

6. Umsetzung von Desoxybenzoin,Paraformaldehyd und Acetamino-acetessigsäuremethylester 66

7. Umsetzung von Methylen-desoxybenzoin mit Acetamino-acetessigsäuremethylester 66

8. 1-Acetamino-1,1-diacetyl-3-phenylbutyrophenon 67

9. Umsetzung von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-acetylaceton 67

10. Umsetzung von Methylen-desoxybenzoin mit Acetamino-acetylaceton 68

11. 1-[2-Cyclopentanon-carbonsäuremethylester-(2)]-2-phenylbutyrophenon 69

12. Umsetzung von Methylen-desoxybenzoin mit Cyclopentanon-carbonsäuremethylester-(2) 69

13. 1,1,3-Tricarbomethoxy-1,3-ditosylpropan 70

14. 1-Acetamino-3-methyl-butyrophenon-1,1-dicarbonsäure-dimethylester 70

15. Umsetzung von Phenylaceton,Paraformaldehyd und Acetamino-malonsäuredimethylester in Toluol 71

16. 3-Benzol-sulfonylmethyl-indol 71

17. 3-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-indol 72

18. 3-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-indol 72

19. 3-[Naphtalin-(1)-sulfonylmethyl]-indol 72

20. 3-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-indol 73

21. 4-Benzol-sulfonylmethyl-antipyrin 73

22. 4-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-antipyrin 74

23. 4-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-antipyrin 74

24. 4-[Naphtalin-(1)-sulfonylmethyl]-antipyrin 75

25. 4-Benzyl-sulfonylmethyl-antipyrin 75

26. 1-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-naphtol-(2) 76

27. 1-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-naphtol-(2) 77

28. 1-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-naphtol-(2) 77

29. 3-Benzol-sulfonylmethyl-4-hydroxy-cumarin 78

30. 3-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-4-hydroxy-cumarin 78

31. 2-Benzol-sulfonylmethyl-5,5-dimethyl-cyclohexandion-(1,3) 79

32. 2-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-5,5-dimethyl-cyclohexandion-(1,3) 80

33. 2-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-5,5-dimethyl-cyclohexandion-(1,3) 80

34. 2-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-5,5-dimethyl-cyclohexandion-(1,3) 80

35. 2-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-cyclohexandion-(1,3) 81

36. 2-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-cyclohexandion-(1,3) 81

37. 2-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-cyclohexandion-(1,3) 82

38. 2-Phenyl-3-benzolsulfonylmethyl-propiophenon 82

39. 2-Phenyl-3-(p-toluol-sulfonylmethyl)-propiophenon 83

40. 1,2-Diphenyl-4-benzolsulfonylmethyl-pyrazolidindion-(3,5) 83

41. 1,2-Diphenyl-4-(p-toluol-sulfonylmethyl)-pyrazolidindion-(3,5) 84

42. Umsetzung von Antipyrin mit p-Tolyl-hydroxymethylsulfon 85

43. Umsetzung von Na-p-Toluolsulfinat mit 4-Dimethylaminomethyl-antipyrin-methojodid 85

Literaturverzeichnis 86

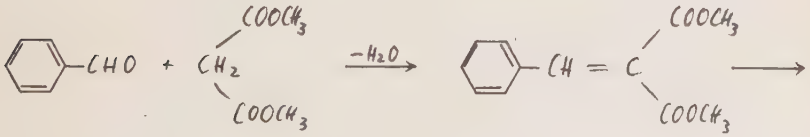
A. Unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen im Eintopfverfahren an Desoxybenzoin.

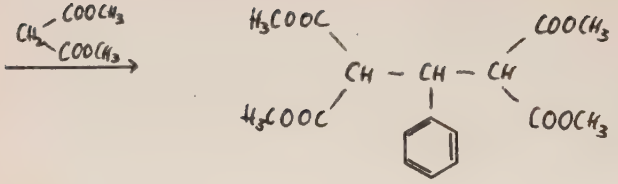
I. Einleitung

Es hat seit den ersten vergeblichen Bemühungen Knoevenagels [1]) nicht an Versuchen gefehlt, aus einem Aldehyd und zwei verschiedenen CH-aciden Verbindungen durch Direktkondensation zu einem unsymmetrischen Produkt zu gelangen, jedoch waren die Ergebnisse solcher Versuche höchst unbefriedigend.

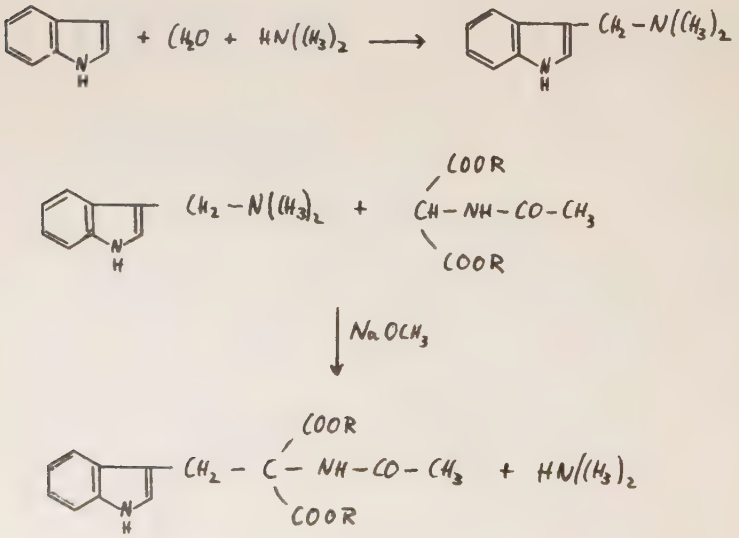
Da für die unsymmetrischen Kondensationsprodukte durchaus großes Intresse bestand - funktionelle Gruppen in 1,5-Stellung bieten vielfältige Reaktionsmöglichkeiten -, half man sich mit zweistufigen Synthesen:

1. Man setzte die eine methylenaktive Komponente mit einem Aldehyd zur Alkylidenverbindung um [2]) und addierte anschließend den anderen Partner an diese nach Michael [1]) unter basischer Katalyse:





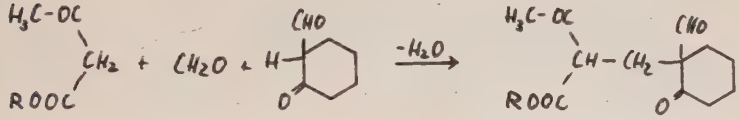
2. Ein anderer Weg zur unsymmetrischen Verbindung führt über die Mannich-Base der methylenaktiven Komponente, an die nach Amineliminierung die methinaktive Substanz nach Michael addiert wird [3]:



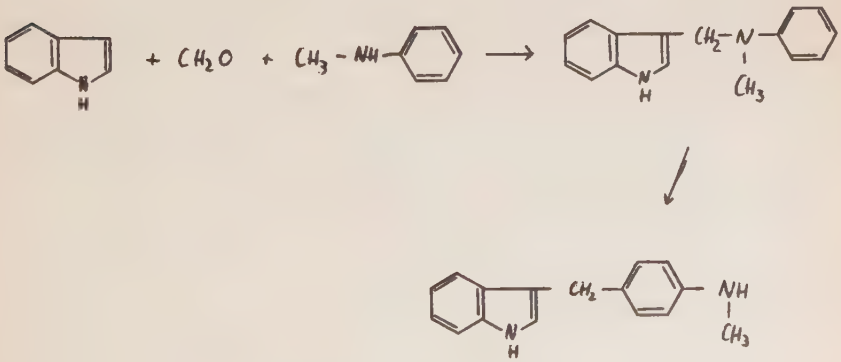
Anstelle der Mannich-Base kann man bei dieser Art der Reaktion auch Amidomethyl-, Chlormethyl-, Mercaptomethyl- oder auch Sulfomethyl-Verbindungen einsetzen.

Die ersten Beispiele gelungener unsymmetrischer Dreikohlenstoff-Kondensation mit Formaldehyd als Carbonylkomponente beschrieben im Jahre 1950 P. Wieland und K. Miescher [4]) im

Rahmen ihrer Arbeiten über die Biosynthese von Steroiden. Sie erhielten jedoch nur in einem einzigen Fall eine befriedigende Ausbeute (37%), nämlich bei der Umsetzung von Acetessigester mit Formalin und 2-Formylcyclohexanon:

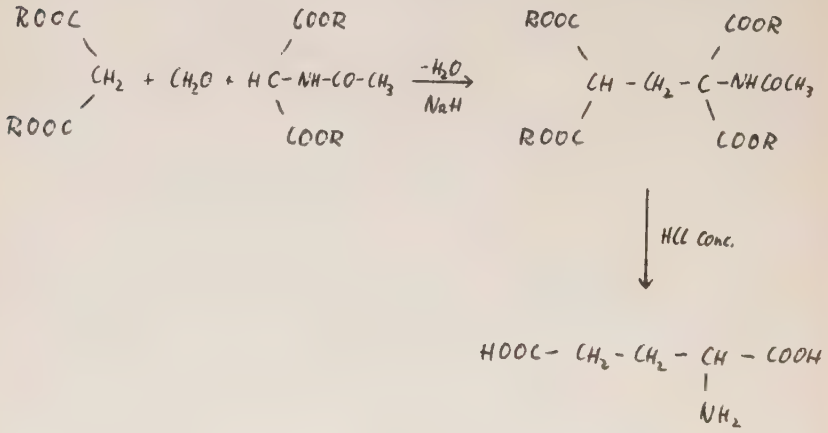


Eine weitere unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensation im Einstufenverfahren fand J. Thesing [5]). Er brachte Indol, Formalin und Methylanilin in Eisessig zur Reaktion und erhielt ca. 40% an N-Methyl-p-skatylanilin. Es konnte nachgewiesen werden, daß die unsymmetrische Verbindung nicht direkt, sondern durch Hoffmann-Martius-Umlagerung gebildet wird:



Die erste unsymmetrische C - C - C - Eintopfkondensation mit guter Ausbeute beschrieben H. Hellmann und F. Lingens [6]) als Teil einer neuen Glutaminsäure-Synthese. Dabei wurde

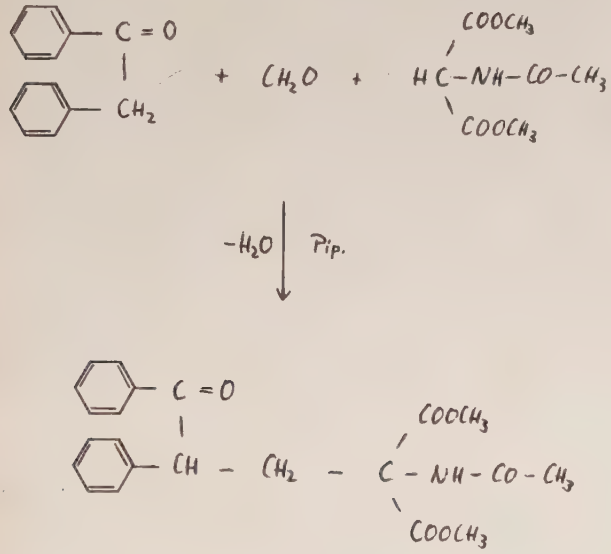
Malonester, Formaldehyd und Acetamino-malonester in Toluol mit Natriumhydrid als Katalysator umgesetzt. Der unsymmetrische Tetracarbonsäureester entstand in einer Ausbeute von 87%:



Nach demselben Schema führte D. Dieterich [7] [8]) weitere erfolgreiche unsymmetrische Kondensationen zwischen drei Kohlenstoff-Atomen im basischen Milieu durch. Er verwendete Triäthylamin als Katalysator, was den Vorteil einer homogenen Reaktionslösung bot. Als CH-acide Partner setzte D. Dieterich hauptsächlich folgende Verbindungen ein: Malonsäuredimethylester, Acetessigsäure-methylester, Acetylaceton, Dibenzoylmethan, Isonicotinoyl-essigsäuremethylester, ω-Cyanoacetophenon einerseits, und Acetamino-malonsäuredimethylester, Nitromalonsäure-dimethylester, Cyclopentanon-carbonsäuremethylester-(2) andererseits. Formaldehyd fungierte bei fast allen Versuchen als Carbonylkomponente. Die meisten Kondensationen verliefen glatt und mit guter Ausbeute.

Der Versuch Desoxybenzoin, Paraformaldehyd und Acetaminomalonsäuredimethylester unter Katalyse von Triäthylamin zur unsymmetrischen Verbindung zu kondensieren [9]), gelang D. Dieterich nicht. Erst als das tertiäre Amin durch ein

sekundäres wie Piperidin ersetzt wurde, verlief die Reaktion erfolgreich. Das unsymmetrische Produkt konnte in einer Ausbeute von 82% isoliert werden:



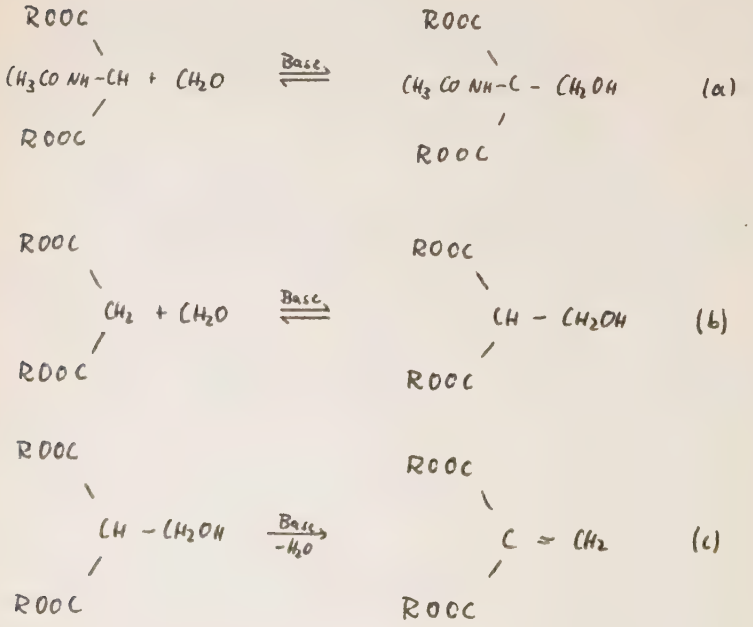
II. Theorie der unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation

1. Alkalien oder tertiäres Amin als Katalysator

Der Mechanismus der Reaktion soll am Beispiel der Glutaminsäure-Synthese nach H. Hellmann und F. Lingens diskutiert werden.

Im ersten Reaktionsschritt wird der stark basische Katalysator beide Ester in das Carbanion überführen, bevorzugt aber den Acetamino-malonester, da dieser infolge des

induktiven Effekts der Acetaminogruppe über eine höhere CH-Acidität verfügt als Malonester. Daraus resultiert eine größere Konzentration an Acetamino-malonester-anion, was wiederum der Grund für eine bevorzugte Addition von Formaldehyd an diesen Ester ist, obwohl das Anion des unsubstituierten Malonesters ein größeres nucleophiles Potential aufweist. Diesem Aldoladdukt verbleibt nur eine Möglichkeit zur Weiterreaktion, nämlich der Zerfall in die Komponenten. Dieser Zerfall geht sehr leicht vonstatten; bereits beim Erhitzen der Methylolverbindung in ätherischem Benzol auf 40° C kann der abgespaltene Formaldehyd als Methylen-bis-dimedon gefällt werden [6]. Der unsubstituierte Malonester wird bei konkurierender Aldoladdition im Nachteil sein gegenüber dem Acetamino-malonester, wegen seiner geringeren CH-Acidität. Aber seine Methylol-Verbindung kann unter der katalytischen Wirkung einer Base Wasser abspalten [10]:



Auf diese Art wird Formaldehyd verbraucht und aus dem Reaktionsgleichgewicht (a) entfernt, so daß dieses auf die Seite der Komponenten verschoben und Acetamino-malonester regeneriert wird.

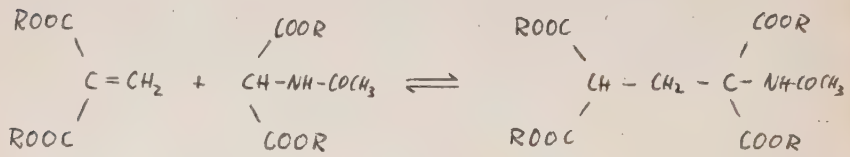
Zusammenfassend kann man also feststellen, daß infolge höherer Acidität des Acetaminomalonesters sich zuerst dessen Methylol-Verbindung bildet, daß sie aber im Laufe der Reaktion wieder zerlegt wird, weil sich über eine Transhydroxymethylierung [11]) Methylen-mono-malonester bildet. Auf diese Weise wird Formaldehyd den vorgelagerten Gleichgewichten irreversibel entzogen.

Daß Hydroxymethyl-acetamino-malonester tatsächlich als Zwischenprodukt in der Glutaminsäure-Synthese auftritt, haben H. Hellmann und F. Lingens dadurch bewiesen, daß sie die Aminosäure auch aus Malonester und der Methylol-Verbindung des Acetamino-malonesters synthetisieren konnten.

Der Methylen-mono-malonester kann unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen in Substanz dargestellt werden. Er stellt eine Flüssigkeit dar, die sich leicht unter Dimerisierung des Esters verfestigt. Wenn nun dieser Ester in nennenswerter Menge im Reaktionsablauf angesammelt würde, so müßte man mit großer Sicherheit sein Dimeres im Reaktionsgemisch am Schluß finden. Dies ist aber nicht der Fall. Man muß daher annehmen, daß er sich unmittelbar nach der Entstehung in einer Michael-Reaktion verbraucht. Die Geschwindigkeit dieser Addition ist größer als die der Dehydratisierung des Aldol-Addukts zum Methylen-mono-malonester. Der ungesättigte Ester wird bei annähernd gleicher Nucleophilie der beiden Carbanionen denjenigen Ester nach Michael addieren, dessen Anionen in größerer Konzentration vorhanden sind, d.h. den Ester mit der größeren CH-Acidität, und das ist- wie eingangs erläutert - der Acetamino-malonester und nicht der unsubstituierte Malonester.

Nur so ist zu erklären, daß man schließlich den gewünschten unsymmetrischen Tetracarbonsäureester in 87-prozentiger Ausbeute findet, nicht dagegen den symmetrischen Methylen-bis-malonester.

Begünstigend wirkt sich wahrscheinlich auch die Schwerlöslichkeit des Tetracarbonsäureesters in Toluol aus, durch die er den vielfältigen Gleichgewichtssystemen entzogen wird; er kristallisiert unmittelbar aus dem Reaktionsgemisch aus:



Aufgrund dieser Betrachtungen ergeben sich folgende Bedingungen, die erfüllt sein müssen, wenn eine unsymmetrische Eintopfkondensation zum Erfolg führen soll:

a) Von den beiden methylenaktiven Partnern sollte einer nur ein aktives Wasserstoffatom haben, der andere aber zwei; die mit nur einem Wasserstoff ausgestattete Verbindung sollte acider sein, damit sie bei der anschliessenden Michael-Addition den Vorrang hat.

b) Die Verbindung mit zwei aktiven Wasserstoffatomen muß stark elektromeriefähige Substituenten besitzen, um die Dehydratisierung zu erleichtern und um günstige Voraussetzungen für die Methylenverbindung als Michael-Akzeptor zu gewährleisten.

c) Das Hydroxymethyl-Derivat des Partners mit einem aktiven Wasserstoffatom muß unter den Reaktionsbedingungen in Formaldehyd und Ausgangsverbindung dissoziieren können.

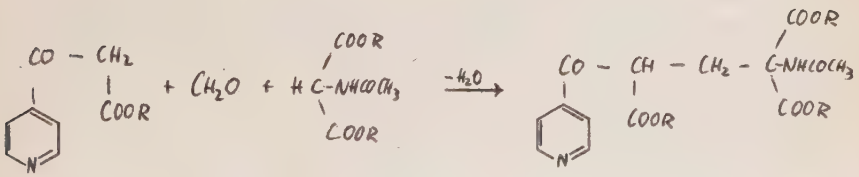
d) Die Reaktionstemperatur muß so hoch gewählt werden, daß eine Rückspaltung des einen Aldoladduktes in seine Komponenten und die Dehydratisierung des anderen möglich wird. Andererseits aber darf die Reaktionstemperatur nicht so hoch liegen, daß das Gleichgewicht der Michael-Addition ungünstig beeinflußt wird.

e) Das Kondensationsmittel sollte so stark basisch sein, daß es beide methylenaktive Partner in das Anion

überführen, und daß es die Methylol-Verbindung dehydratisieren kann, andererseits aber so schwach, daß unerwünschte Nebenreaktionen wie Säurespaltung von β-Dicarbonyl-Verbindungen unterbleiben. Diese Nebenreaktionen komplizieren nicht nur unnötig das Reaktionsgemisch, sondern berauben auch die Ausgangsverbindungen ihres methylenaktiven Charakters.

2. Reaktionen ohne Katalysator

In seiner Dissertation beschrieb D. Dieterich [12]) eine unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensation im Eintopfverfahren an Isonicotinoyl-essigester mit Formaldehyd und Acetamino-malonester, bei der kein Katalysator notwendig war; das gewünschte unsymmetrische Produkt entstand in über 50-prozentiger Ausbeute:



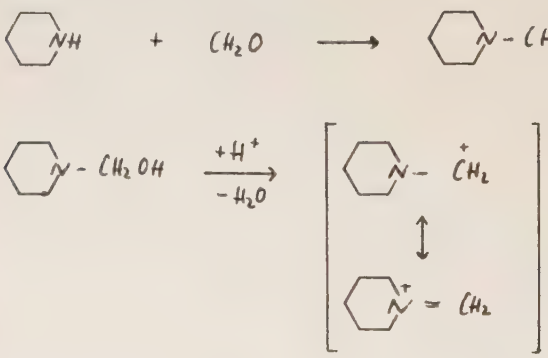
Bei dieser Reaktion muß man annehmen, daß die Rolle der katalytischen Base für Aldol-Addition, Dehydratisierung und Michael-Addition vom Stickstoff des Isonicotinoyl-essigesters übernommen wurde. Somit ist diese Reaktion nur ein Sonderfall der unter 1.) behandelten Kondensation.

3. Reaktionen mit Piperidin als Katalysator

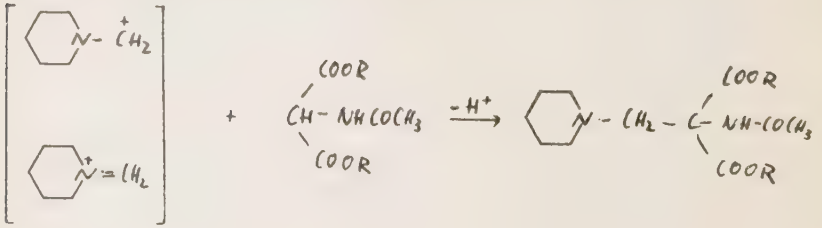
Wie oben erwähnt wurde, konnte D. Dieterich [9]) bei Verwendung von Desoxybenzoin als Partner mit der aktiven Methylengruppe überraschenderweise zunächst nicht zum unsymmetri-

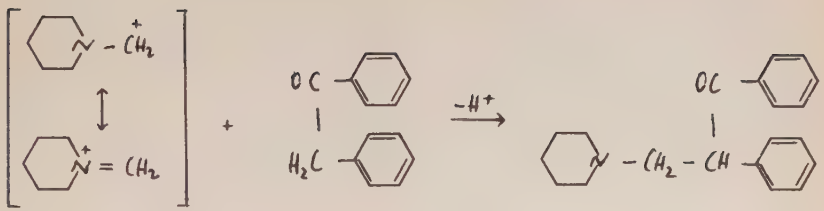
schen Kondensationsprodukt gelangen. Erst als der übliche Katalysator (tertiäres Amin) durch ein sekundäres Amin, insbesondere Piperidin ersetzt wurde, konnte die unsymmetrische Verbindung in guter Ausbeute isoliert werden.

Das unerläßliche Vorhandensein von sekundärem Amin für den erfolgreichen Ablauf der Reaktion deutet darauf hin, daß Mannich-Basen als Zwischenprodukte auftreten. Wahrscheinlich geht die Kondensation in der Weise vor sich, daß zunächst das stark nucleophile Piperidin mit Formaldehyd zu N-Hydroxymethyl-piperidin reagiert. Diese Verbindung geht in Gegenwart des stark aciden Acetamino-malonesters in ein mesomeriestabilisiertes Carbenium-Immoniumion [13]) über,



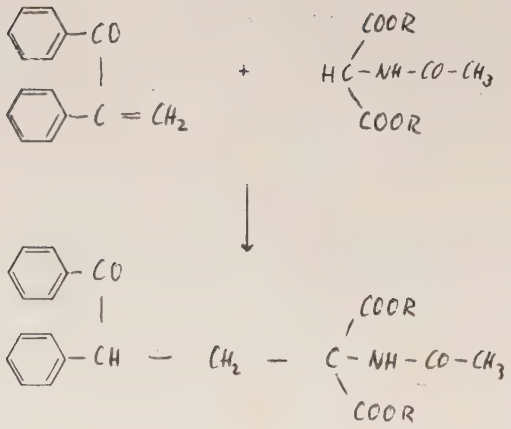
das nun mit seinem positiven Zentrum nucleophile Verbindungen aminomethylieren kann. Im Reaktionsgemisch sind zwei solche vorhanden, nämlich Desoxybenzoin und Acetamino-malonester. Somit ist die Möglichkeit der Bildung von zwei Mannich-Basen gegeben:





Piperidinomethyl-acetamino-malonester zerfällt leicht in seine Ausgangskomponenten, was durch die Fähigkeit zur Transaminomethylierung [14] [15] bewiesen wurde. Piperidinomethyl-desoxybenzoin hingegen vermag nach H. Fieselmann [16] leicht Piperidin abzuspalten, wobei Methylen-desoxybenzoin entsteht:

Im letzten Reaktionsschritt addiert diese α,β-ungesättigte Carbonylverbindung nach Michael das Acetamino-malonesteranion, das aus oben erwähnten Gründen in hoher Konzentration vorhanden ist:



Demnach wird sich zwar zunächst Piperidinomethyl-acetamino-malonester bilden, er wird aber im Laufe der Reaktion reversibel zerlegt, weil aus Desoxybenzoin über eine Transaminomethylierung die Methylenverbindung entsteht, die den Formaldehyd verbraucht und somit aus den vorgelagerten Gleichgewichten entfernt.

Die Richtigkeit dieser Theorie über den Mechanismus wird durch die drei folgenden Reaktionen bewiesen:

a) D. Dieterich gelangte zu dem oben beschriebenen Produkt auch über die Michael-Addition von Acetaminomalonester an Methylen-desoxybenzoin.

b) Bei der Umsetzung der Mannich-Base des Desoxybenzoins mit Acetamino-malonester bildete sich unter Amineliminierung ebenfalls die unsymmetrische Verbindung.Die Reaktion wurde unter basischer Katalyse ausgeführt.

c) Eigene Versuche haben gezeigt, daß die Mannich-Base des Acetamino-malonsäureesters mit Desoxybenzoin unter alkalischen Bedingungen das gleiche Ergebnis wie Versuch b) liefert.

Dieser Mechanismus weist eine weitgehende Analogie zu dem unter 1.) besprochenen auf. Auch hier kann die unsym-

metrische Eintopfkondensation nur gelingen, wenn eine Verbindung mit einer aciden Methylengruppe und eine Verbindung mit einer stärker aciden Methingruppe zusammen mit Formaldehyd kondensiert werden. Weiterhin ist zu beachten, daß die Mannich-Base der Komponente mit einem aciden Wasserstoffatom unter den Reaktionsbedingungen sich reversibel zerlegen kann, und daß die Mannich-Base der Komponente mit der aktiven Methylengruppe unter denselben Bedingungen Amin eliminieren kann. Der letzte Schritt ist bei beiden Mechanismen gleich.

III. Aufgabe der eigenen Arbeit

Ziel der eigenen Arbeit war es, weitere unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen im Eintopfverfahren, vorzugsweise an Desoxybenzoin unter der Katalyse von Piperidin auszuführen. Daneben sollten Vergleiche mit mehrstufigen Synthesewegen angestellt werden, nämlich

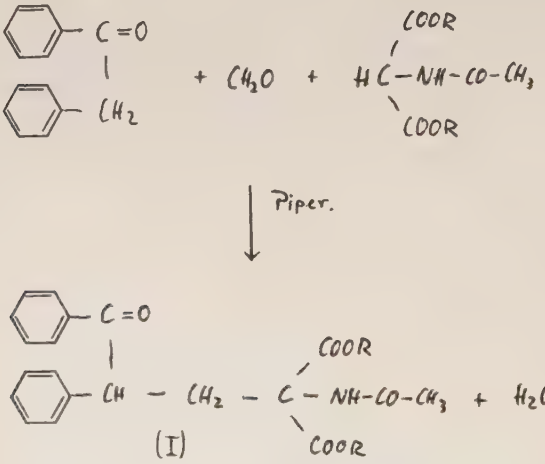
a) Umsetzung der Mannich-Base des Desoxybenzoins mit dem anderen acidenPartner im alkalischen Milieu unter Aminabspaltung.
b) Michael-Addition des Partners mit der Methingruppe an Methylen-desoxybenzoin.

1. Kondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-malonsäuredimethylester

a) Eintopfkondensation

Die erste unsymmetrische Eintopfkondensation, die D. Dieterich [9]) mit Piperidin als Katalysator ausführte, ging von den Komponenten Desoxybenzoin, Paraformaldehyd und Acetamino-malonsäuredimethylester aus. Als Lösungsmittel wurde siedendes Toluol verwendet, welches gegenüber wassermischbaren Lösungsmitteln den Vorteil bietet, daß der

Fortgang der Reaktion an der Abscheidung des Wassers bequem beobachtet werden kann:



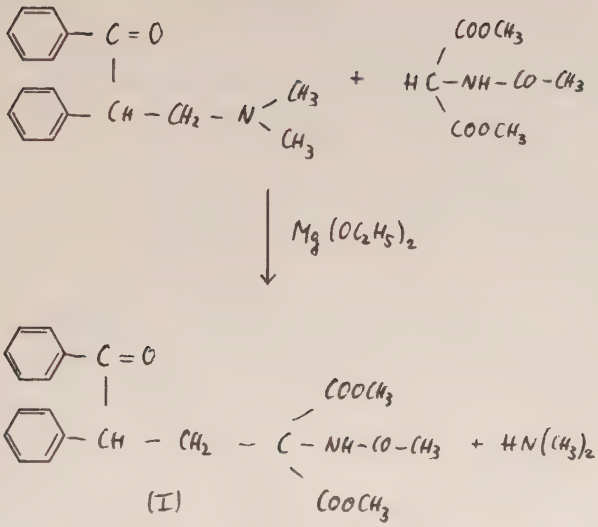
(I)

D. Dieterich erhielt das unsymmetrische Produkt (I) in einer Ausbeute von 82%.

In eigenen Versuchen konnte die Ausbeute bei Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel auf 90% gesteigert werden. Der Grund hierfür mag darin liegen, daß Dimethylformamid bei höherer Temperatur, vor allem im alkalischen Milieu Dimethylamin abspaltet, welches sich als sekundäres Amin günstig auf den Verlauf der Reaktion auswirkt.

b) Unsymmetrische Kondensation über die Mannich-Base

Bei der Gewinnung des unsymmetrischen Produktes (I) im Zweistufenverfahren durch Umsetzung von Dimethylaminomethyldesoxybenzoin mit Acetamino-malonsäuredimethylester unter der Katalyse von Magnesium-äthylat, wurde nur eine Ausbeute von 50% erreicht:

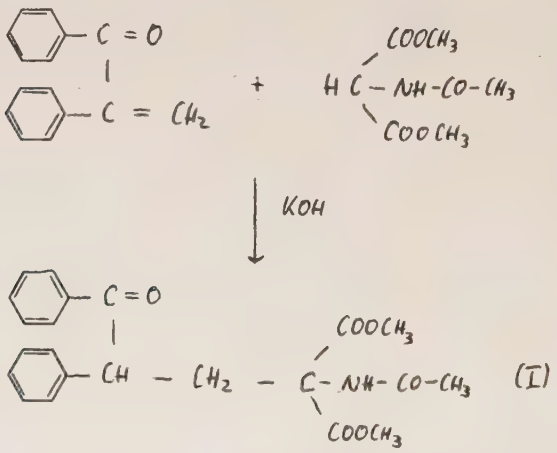


Die Reaktion geht in siedendem Toluol unter Eliminierung von Dimethylamin vor sich, das zur Beobachtung des Reaktionsverlaufs in n/10 Salzsäure aufgefangen wurde. Das anfallende, mit braunem harzigem Öl stark verunreinigte Kondensationsprodukt (I) war schwer zur Kristallisation zu bringen. Die Nebenprodukte, die auch bei anderen ein- und zweistufigen Reaktionen auftraten, entstehen wahrscheinlich durch Polimerisation des Methylen-desoxybenzoins sowie des Formaldehyds.

Die Verwendung von Magnesium-äthylat als basischen Katalysator bietet gegenüber anderen Katalysatoren wie NaOH, NaH, KOH den Vorteil, daß es im Laufe der Reaktion nicht erneuert werden muß. Die anderen Katalysatoren überziehen sich schnell mit einer braunen Harzschicht und werden dadurch inaktiv.

c) Michael-Addition

Die Michael-Addition des Acetamino-malonsäure-dimethylesters an Methylen-desoxybenzoin wurde in Benzol mit KOH als basischem Katalysator vorgenommen:



Das unsymmetrische Produkt (I) fiel sehr rein in 86-prozentiger Ausbeute an.

2. Kondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-acetessigsäure-methylester

a) Kondensation über die Mannich-Base

Bei der Umsetzung von Acetamino-acetessigsäure-methylester mit Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin in siedendem Xylol unter der Wirkung von Magnesium-äthylat war in schneller Reaktion über 85% des berechneten Amins eliminiert. Nach Aufarbeiten der Reaktionslösung hinterblieb

ein brauner Sirup, der in Methanol gelöst nur geringe Kristallisationstendenz zeigte. Nach abwechselndem Stehen bei -15°C und bei Zimmertemperatur für die Dauer von zwei Tagen zeigten sich beim Reiben an der Gefäßwand die ersten Kristalle. Mehrfaches Umkristallisieren ergab farblose feine Nadeln, die bei 110-112°C schmolzen. Die Werte der quantitativen Elementaranalyse stimmten gut für das unsymmetrische Kondensationsprodukt (II). Im Ultrarot-Spektrum zeigte sich bei 2,95 μ eine scharf ausgeprägte N-H-Valenzschwingungsbande (Abb.1):

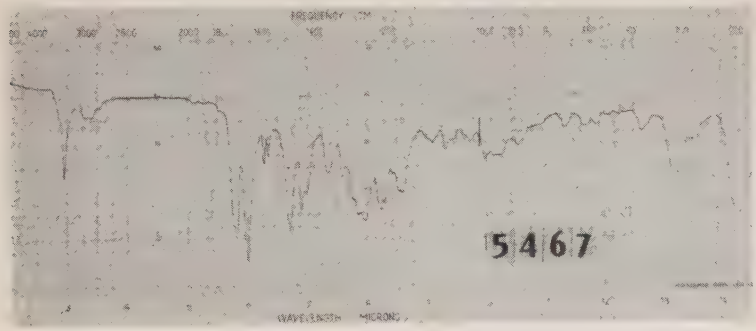
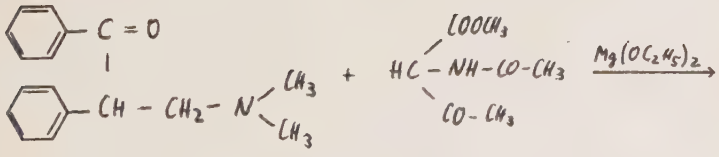
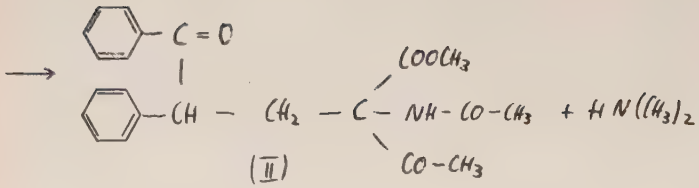


Abb.1

Die Ausbeute betrug 49%:





(II)

b) Eintopfkondensation

Der Versuch zur unsymmetrischen Kondensation von Desoxybenzoin, Paraformaldehyd und Acetamino-acetessigsäuremethylester im Eintopfverfahren in siedendem Toluol mit Piperidin als Katalysator blieb erfolglos. Die Variation der Reaktionsdauer und der Menge des Katalysators änderten nichts an diesem Ergebnis. Auch bei höherer oder niedrigerer Reaktionstemperatur (siedendes Xylol, bzw. siedendes Benzol) ergab die Aufarbeitung der Reaktionslösung nur die Ausgangsprodukte. Schließlich wurde Dimethylformamid als Lösungsmittel angewendet. Beim Stehen der methanolischen Reaktionslösung im Kühlschrank setzte nach Animpfen mit Kristallen der unsymmetrischen Verbindung (II) bereits nach kurzer Zeit Kristallisation ein. Die Substanz schmolz im Bereich von 105-195°C. Durch vorsichtige fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Wasser konnten zwei verschiedene, einheitliche Substanzen isoliert werden, von denen die eine bei 109-111°C, die andere bei 226-228°C schmolz. In beiden Verbindungen konnte durch qualitative Analyse Stickstoff nachgewiesen werden. Die niedrig schmelzenden Kristalle stellten das unter a) gefundene unsymmetrische Produkt (II) dar, wie durch Misch-Schmelzpunkt und übereinstimmende Ultrarot-Spektren bewiesen werden konnte.

Die hochschmelzenden Kristalle ergaben die gleiche quantitative Elementaranalyse wie die unsymmetrische Verbindung II. Es konnte sich aber nicht um dieselbe Substanz in einer

anderen Modifikation handeln, da die Ultraviolett-Spektren (Abb.2) erheblich voneinander abwichen.

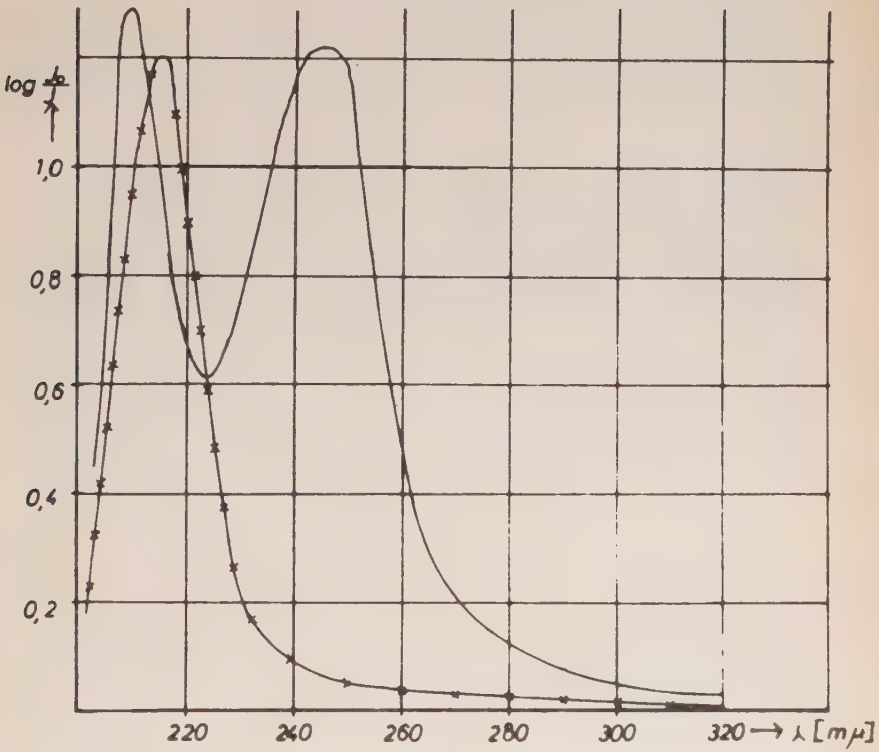


Abb. 2 : ———— offene unsymmetrische Verbindung II

—×—×—×— Cyclohexanolonderivat III

Das bekannte unsymmetrische Produkt II besitzt ein Absorptionsmaximum bei 246 mμ . Im selben Bereich (243 mμ) absorbiert auch Desoxybenzoin maximal. Diese Absorptionsbande kommt der Benzoylgruppe zu.

Bei dem hochschmelzenden Produkt III ist das Absorptionsmaximum weit nach kurzen Wellenlängen hin verschoben, was

auf eine Aufhebung des konjugierten Systems hindeutet.

Der Vergleich des Ultrarot-Spektrums (Abb.3) mit dem des unsymmetrischen Produktes II (Abb.1) zeigt eine deutliche Verbreiterung der " N-H-Bande ", die nur einer im gleichen Bereich auftretenden O-H-Valenzschwingungsbande zugeschrieben werden kann:

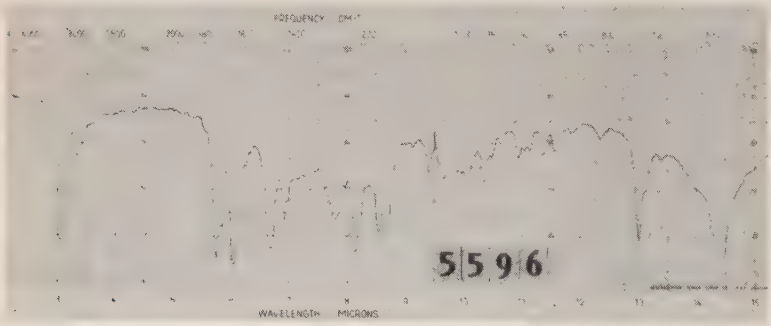
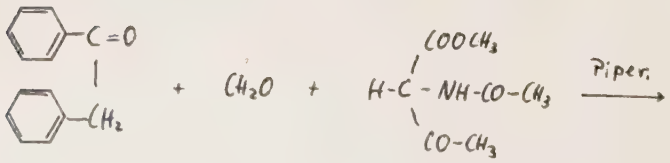
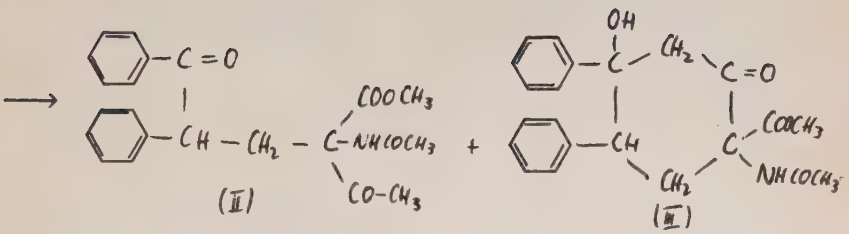


Abb.3

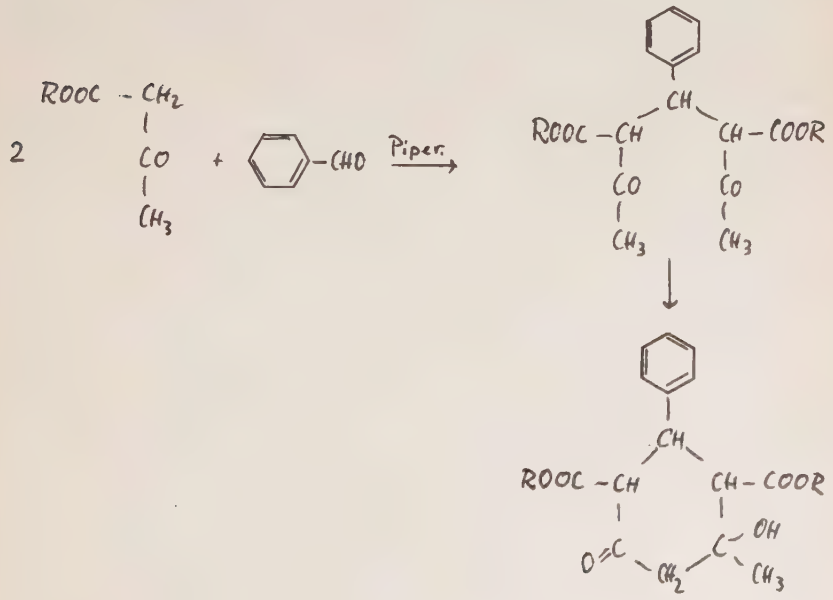
Alle diese Befunde sprechen dafür, daß die hochschmelzende Verbindung III ein intramolekulares Aldol-Addukt des primären unsymmetrischen Kondensationsproduktes II darstellt.





Die Eintopfreaktion von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-acetessigester führt also zu zwei verschiedenen Reaktionsprodukten. Die Gesamtausbeute betrug 60% d.Th.

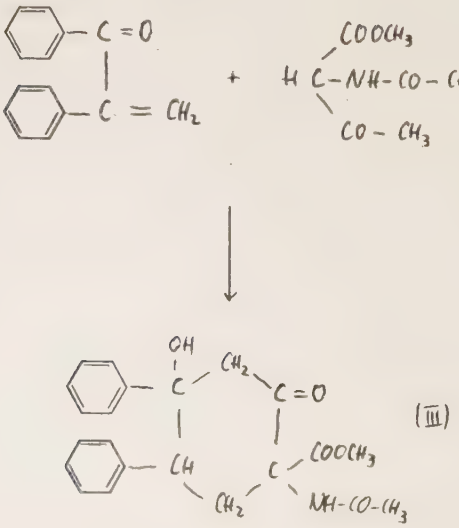
Die Cyclohexanolonbildung über Aldol-Reaktionen von 1,5-Diketonen im basischen Milieu, insbesondere in Gegenwart von Piperidin wurde bereits 1902 von P. Rabe und F. Elze [17]) beobachtet, die Benzaldehyd mit Acetessigester in Gegenwart von Piperidin umsetzten:



Analoge Ringschlüsse zu Cyclohexanolonen fanden die Autoren bei der Umsetzung von Acetylaceton mit Benzaldehyd oder aliphatischen Aldehyden unter der Katalyse von Piperidin.

c) Michael-Addition

Die Michael-Addition des Acetamino-acetessigesters an Methylen-desoxybenzoin in Gegenwart von methanolischer Kalilauge ergab ein nahezu farbloses Öl, das anfangs nicht zur Kristallisation zu bringen war. Nach monatelangem Stehen in der Tiefkühltruhe schieden sich wenige farblose Kristalle ab, die einen Schmelzpunkt von 220-224° C aufwiesen. Die Vermutung, daß es sich dabei um das aus der Eintopfreaktion bereits bekannte Cyclohexanolonderivat III handelte, wurde durch den Vergleich der Ultrarot- und Ultraviolett-Spektren bestätigt; sie zeigten völlige Übereinstimmung. Auch der Misch-Schmelzpunkt mit dem authentischen Produkt zeigte keine Depression. Die Ausbeute war gering (30% d.Th.):

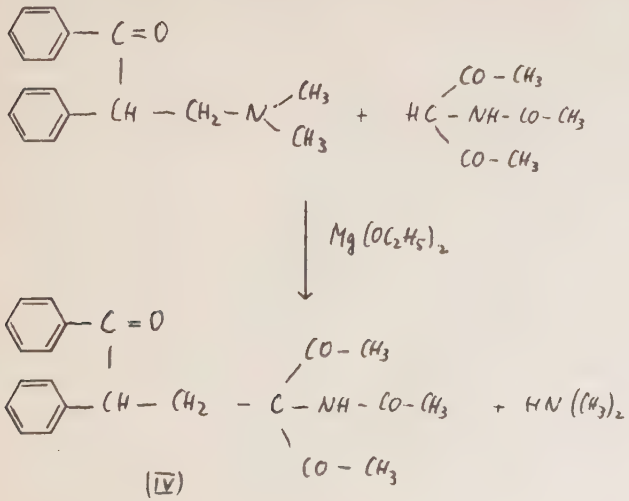


(III)

3. Kondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-acetylaceton

a) Kondensation über die Mannich-Base

Bei der Umsetzung von Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin mit Acetamino-acetylaceton in siedendem Xylol unter der Wirkung von Magnesium-äthylat wurde in schneller Reaktion über 80% des berechneten Dimethylamins eliminiert. Aus der Reaktionslösung wurde ein stark viskoses Öl isoliert, das nur mit großer Mühe zur Kristallisation zu bringen war. Das Ultraviolett-Spektrum der reinen Substanz zeigte ein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 224 mμ (Abb.5). Denselben Wert wies auch das Spektrum von Desoxybenzoin, und das von der unter 2a) gefundenen unsymmetrischen Substanz II auf. Die Identität bestärkte die Vermutung, daß auch hier die offene unsymmetrische Verbindung (IV) entstanden sei. Die gute Übereinstimmung der berechneten und der gefundenen Werte der Elementaranalyse erbrachte den endgültigen Beweis:



Die Ausbeute betrug 45% d.Th. Im Ultrarot-Spektrum war bei einer Wellenlänge von 2,95μ eine besonders scharf ausgeprägte N-H-Valenzschwingungsbande zu beobachten (Abb.4):

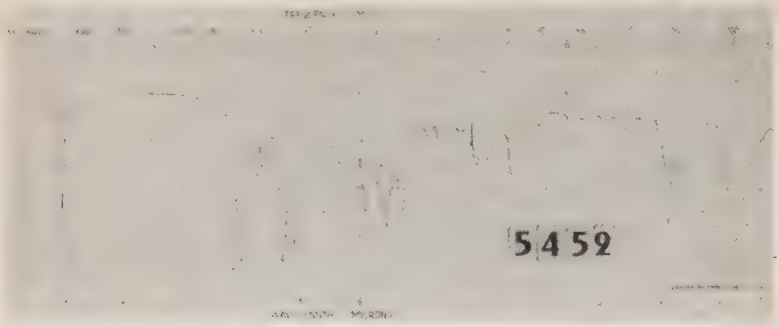


Abb.4

b) Eintopfkondensation

Anfangs wurde wieder versucht, die Eintopfkondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-acetylaceton in Toluol als Lösungsmittel auszuführen. Bei allen Versuchen aber färbte sich die Lösung sehr schnell schwarz. Aus dem dunklen teerartigen Reaktionsprodukt konnte in geringen Mengen nur Ausgangsmaterial isoliert werden.

Bei Verwendung von Dimethylformamid an Stelle von Toluol trat ebenfalls schnell Schwarzfärbung ein. Im Laufe der Aufarbeitung jedoch schieden sich spontan nahezu farblose Kristalle ab, die einen Schmelzbereich von 200-220° C aufwiesen. Die fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Wasser ergab zwei Substanzen, von denen eine im Bereich von 120-140° C, und die andere bei 219-221° C schmolz.

Die niedrigschmelzende Fraktion zeigte nach Umkristallisieren aus Chloroform eine Erhöhung des Schmelzpunktes auf 150-152° C. Die Ultraviolett- und die Ultrarot-Spektren der Substanz waren mit denjenigen der unter a) gefundenen un-

symmetrischen Verbindung IV identisch; ein Misch-Schmelzpunkt ergab keine Depression.

Die hochschmelzende Fraktion hatte die gleiche quantitative Elementaranalyse wie die über die Mannich-Base dargestellte offene unsymmetrische Verbindung. Ein Vergleich des Ultraviolett-Spektrums mit dem des Cyclohexanolon-Derivates III (Abb.2) aus der Eintopfreaktion von Desoxybenzoin, Paraformaldehyd und Acetamino-acetessigester zeigte völlige Übereinstimmung:

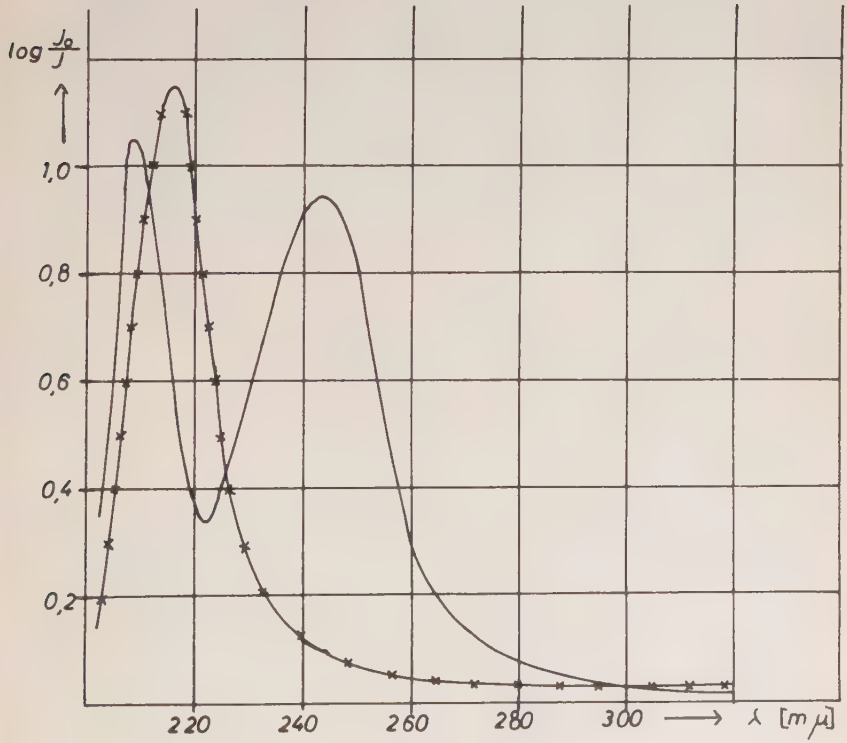


Abb.5 : ——— offene unsymmetrische Verbindung IV

-x-x-x- Cyclohexanolonderivat V

Bei beiden liegt das Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 216 mμ.

Das Ultrarot-Spektrum (Abb.6) besitzt gegenüber dem der offenen unsymmetrischen Verbindung IV (Abb.4) bei ca. 3μ eine deutlich verbreiterte " N-H-Bande ". Die Ursache hierfür ist eine O-H-Valenzschwingungsbande, welche annähernd die gleiche Wellenzahl aufweist:

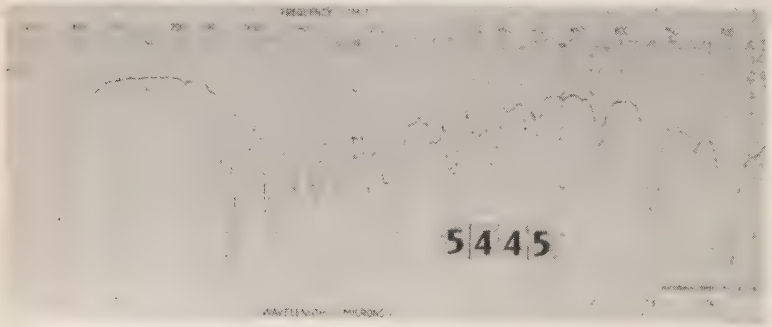
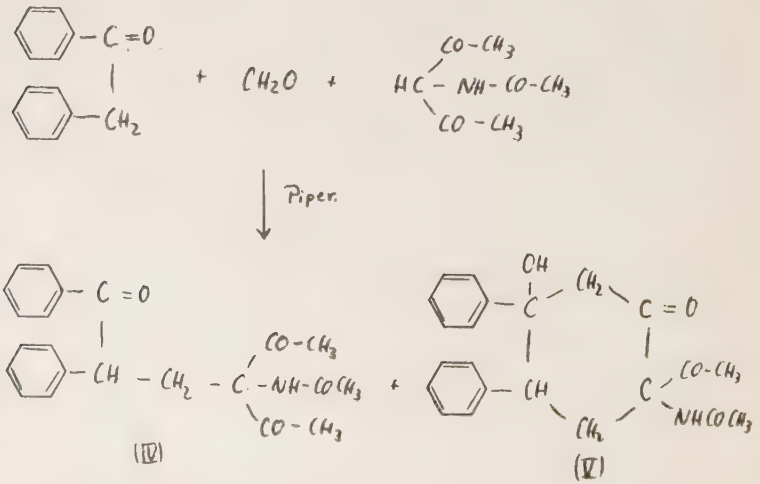


Abb.6

Demnach ist folgende Reaktion abgelaufen:



Die Eintopfkondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Acetamino-acetylaceton hat also ebenfalls zu zwei verschiedenen Reaktionsprodukten geführt, nämlich zu der offenen unsymmetrischen Verbindung (IV) und zu deren intramolekularen Aldol-Addukt, dem 2-Acetamino-2-acetyl-4,5-diphenyl-5-hydroxy-cyclohexanon (V). Die Gesamtausbeute betrug 35% d.Th.

c) Michael-Addition

Die Michael-Addition von Methylen-desoxybenzoin mit Acetamino-acetylaceton wurde ebenfalls in Methanol mit wenig Kalilauge als Katalysator ausgeführt. Die aufgearbeitete Reaktionslösung schied beim Stehen in der Tiefkühltruhe erst nach zwei Monaten Kristalle ab. Die Substanz war sehr rein und hatte überraschenderweise einen Schmelzpunkt von 190-192°C, während das in Analogie zu dem unter 2c) ausgeführten Versuch erwartete Cyclohexanolon-Derivat bei 219-221° C schmilzt.

Die qualitative Analyse auf Stickstoff war positiv. Im Ultrarot-Spektrum (Abb.7) war eine N-H-Bande ohne Verbreiterung bei 3,0μ zu beobachten, was das Fehlen einer OH-Gruppe im Molekül anzeigt:

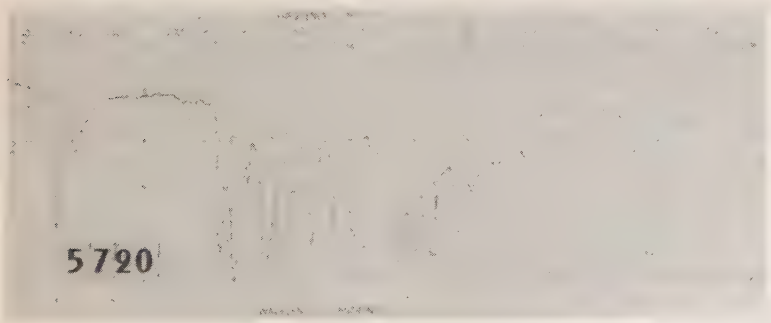
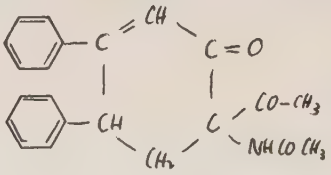


Abb.7

Der gegenüber dem Cyclohexanolon-Derivat etwas erniedrigte Schmelzpunkt und das offensichtliche Fehlen einer OH-Gruppe spricht für eine Verbindung, die durch Dehydratisierung aus der oben genannten hervorgegangen sein könnte:



(VI)

Dieses Cyclohexenon-Derivat sollte infolge der durchlaufenden

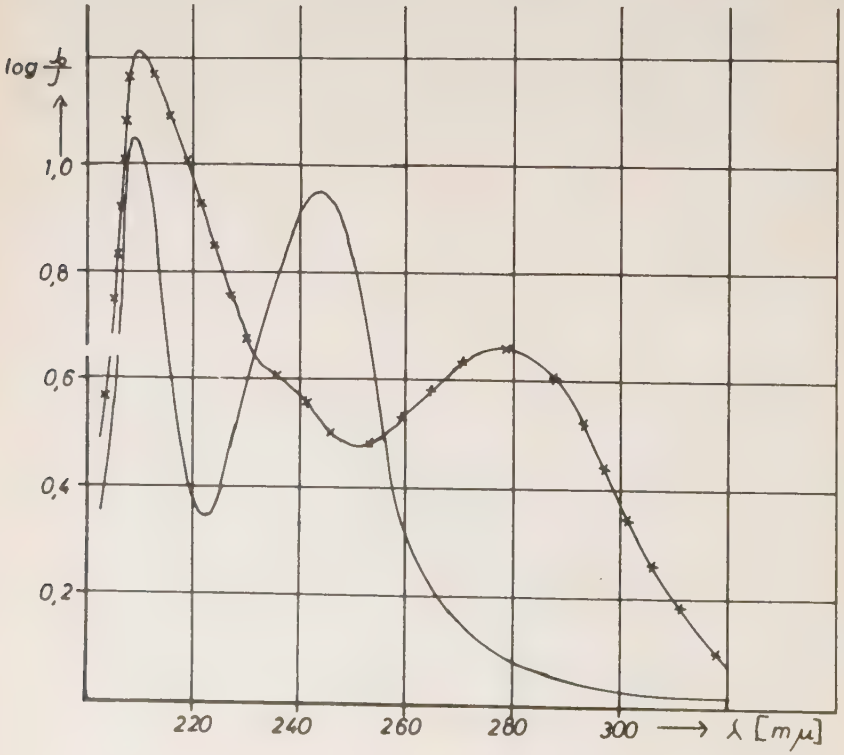
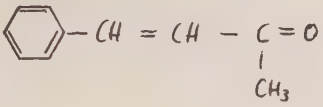


Abb.8

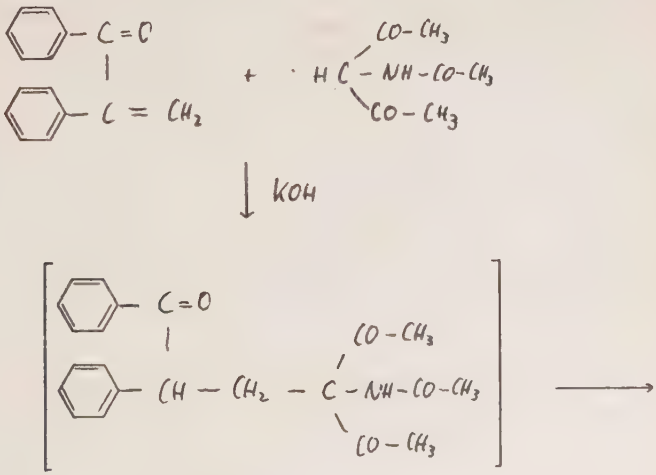
Konjugation der Doppelbindungen vom Phenylkern bis zur Carbonylgruppe eine Verschiebung des Absorptionsmaximums im Ultraviolett-Spektrum nach längeren Wellen zeigen gegenüber dem offenen unsymmetrischen Produkt. Dieser bathochrome Effekt tritt, wie Abb.8 zeigt tatsächlich auf.

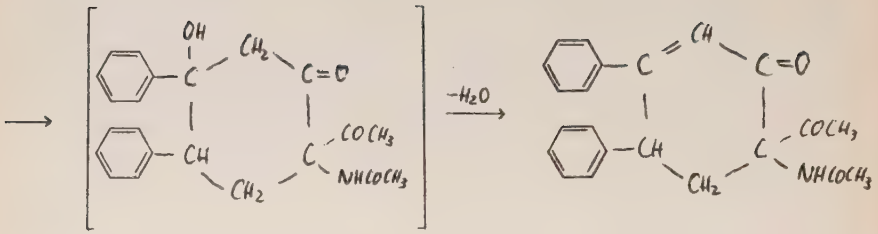
Die Lage des Maximums entspricht den Werten, die für das Benzalaceton gefunden wurden [18]), das dasgleiche System von konjugierten Doppelbindungen hat:



Schließlich erbrachte die quantitative Elementaranalyse genügende Übereinstimmung mit den berechneten Werten für Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff undSauerstoff, um die Bildung des substituierten Cyclohexenons VI als gesichert gelten zu lassen.

Somit haben sich an die Michael-Reaktion von Methylendesoxybenzoin mit Acetamino-acetylaceton eine Aldol-Addition und eine Wasserabspaltung angeschlossen:





Ähnliche Dehydratisierungen erhielten P. Rabe und F. Elze bei der Darstellung der Cyclohexanolon-Derivate aus Aldehyden und β-Dicarbonyl-Verbindungen.

4. Kondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und Cyclopentanon-carbonsäuremethylester-(2)

a) Kondensation über die Mannich-Base

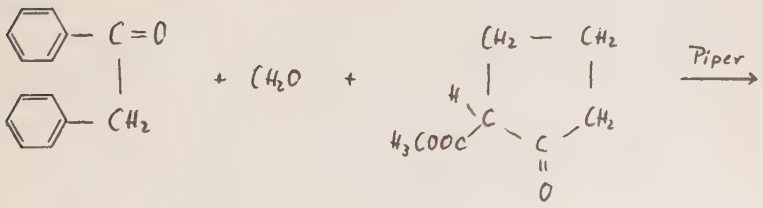
Bei dem Versuch Cyclopentanon-carbonester-(2) [19]) mit Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin unter den üblichen Bedingungen umzusetzen, konnte selbst bei größeren Mengen Katalysator keine Dimethylamin-Entwicklung erreicht werden. Erst als Magnesium-äthylat im molaren Verhältnis zugesetzt wurde, fand Amineliminierung statt; in langsamer Reaktion wurden allmälich ca. 70% des berechneten Betrags in n/10 Salzsäure aufgefangen. Beim Aufarbeiten wurde zunächst kein kristallines Produkt gefaßt. Nach einigen Wochen bildeten sich beim Stehen der Lösung in der Tiefkühltruhe wenige, blättchenförmige, durchsichtige Kristalle, die sich jedoch bei Zimmertemperatur langsam verflüssigten; sie erwiesen sich als Methylen-desoxybenzoin (Schmp. 26°C). Auch Verwendung von Chlorbenzol [20]) an Stelle von Xylol erbrachte nicht den erwarteten Erfolg.

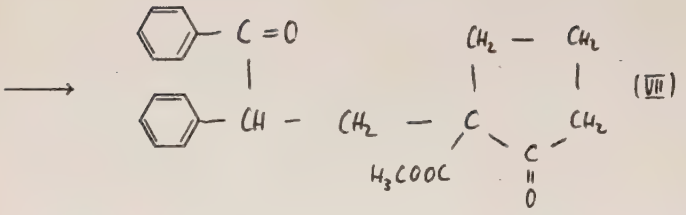
b) Eintopfkondensation

Die Direktkondensation von Desoxybenzoin, Paraformaldehyd und Cyclopentanon-carbonsäureester-(2) in siedendem Toluol mit Piperidin als Katalysator führte nicht zum unsymmetrischen Produkt. Da aber im Laufe der Reaktion reichliche Wasserabscheidung zu beobachten war, mußte sich zumindest ein Teil des Formaldehyds umgesetzt haben. Aus diesem Grunde wurde das Reaktionsprodukt der Hochvacuumdestillation unterworfen. Es ergaben sich zwei Fraktionen, von denen die erste hauptsächlich aus unverändertem Cyclopentanon-carbonsäuremethylester bestand; die zweite enthielt ein Gemisch von Desoxybenzoin und Methylen-desoxybenzoin. Die Trennung der beiden Substanzen gelang durch fraktionierte Kristallisation ihrer 2,4-Dinitrophenylhydrazone [21]).

Dieser Befund besagt noch nicht, daß überhaupt keine unsymmetrische Verbindung gebildet wird, denn es besteht die Möglichkeit, daß sie bei der hohen Destillationstemperatur infolge reversibler Michael-Reaktion wieder zerfällt.

Erst beim Ersatz des siedenden Toluols durch Dimethylformamid (120°C) gelang schließlich die unsymmetrische Kondensation:

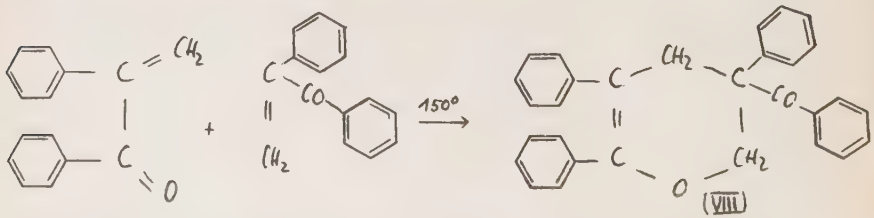




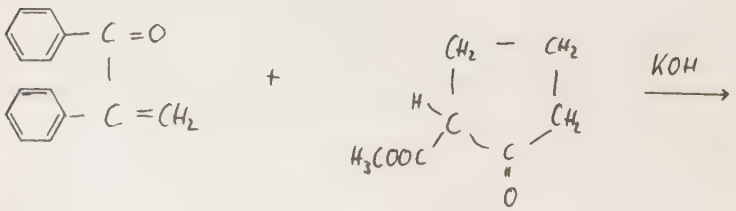
Die Ausbeute betrug 30% d. Th.

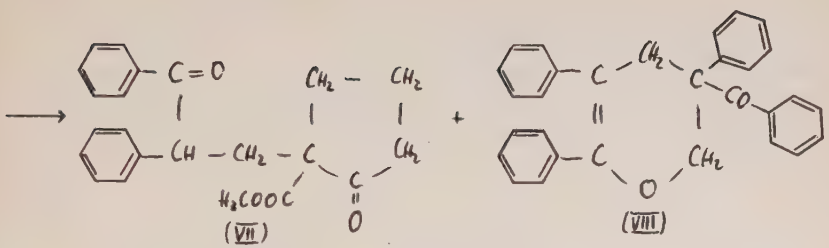
c) Michael-Addition

Die Michael-Addition des Cyclopentanon-carbonsäuremethylesters-(2) an Methylen-desoxybenzoin unter der Katalyse von Kaliumhydroxyd führte zwar zu der unsymmetrischen Verbindung, die aber mit dimerem Methylen-desoxybenzoin [16]) verunreinigt war. Das dimere Methylen-desoxybenzoin bildet sich leicht aus dem monomeren beim Erhitzen über 100°C:



Die unsymmetrische Verbindung entstand in einer Ausbeute von 29%:

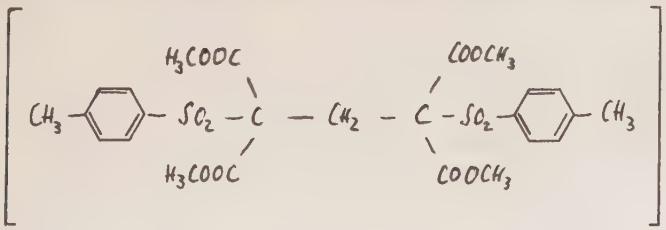




(VII) (VIII)

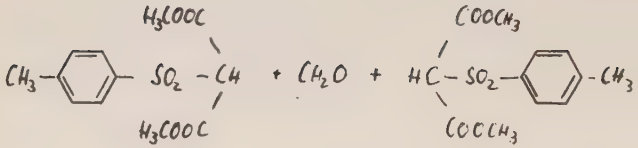
5. Kondensation von Desoxybenzoin mit Paraformaldehyd und p-Tosylmalonsäure-dimethylester

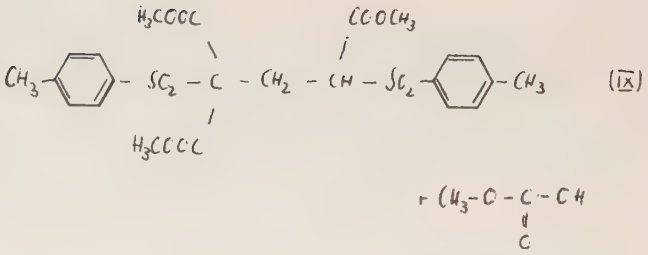
Beim Versuch p-Tosylmalonsäure-dimethylester [22]) mit Desoxybenzoin und Paraformaldehyd zu einem unsymmetrischen Kondensationsprodukt umzusetzen, wurde eine kristalline Verbindung erhalten, in welcher auf Grund der Spektren der Methylen-bis-tosylmalonsäure-dimethylester vermutet wurde:



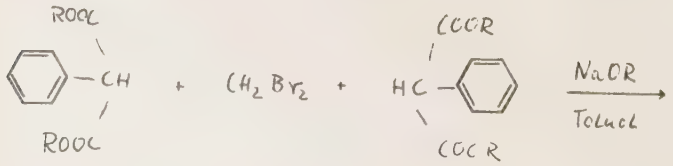
Die Elementaranalyse paßte jedoch nicht auf den Tetracarbonsäureester, sondern auf den entsprechenden Tricarbonsäureester (IX). Dieser Befund besagt, daß bei der Reaktion von p-Tosylmalonsäure-dimethylester mit Formaldehyd in Gegenwart von Piperidin eine Abspaltung der Estergruppe in Form von Kohlensäurehalbester stattgefunden haben muß.

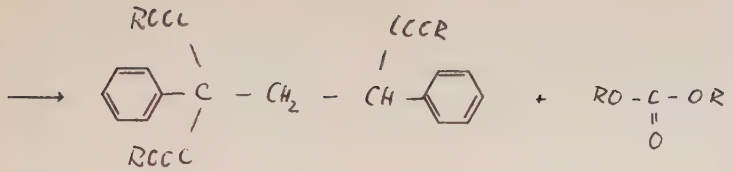
Dasselbe Reaktionsprodukt fällt an, wenn man Formaldehyd und Tosylmalonester allein kondensiert:





Tricarbonsäureester der gleichen Art wurden von L. Eberson [23]) beschrieben, der monosubstituierte Malonester mit Methylenbromid oder mit Methylenjodid in Gegenwart von Natrium-Alkoholat in einem inerten Lösungsmittel umsetzte. Unter Abspaltung von Kohlensäurediester bildet sich der Tricarbonsäureester; Tetracarbonsäureester konnten in keinem Fall nachgewiesen werden:



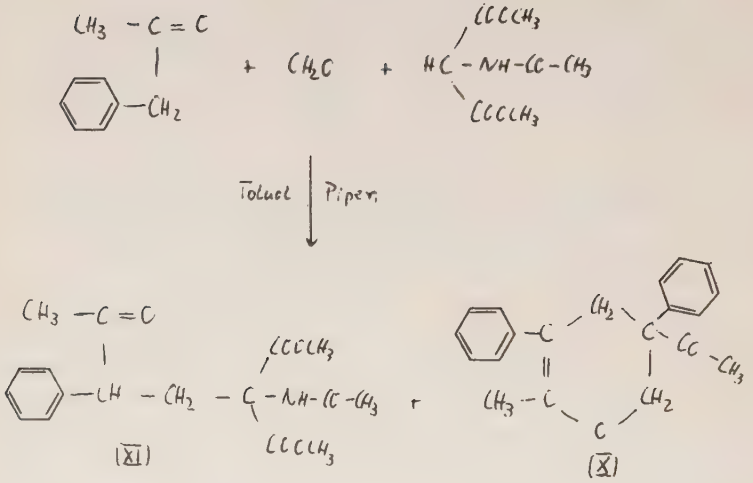


6. Kondensation von Phenylaceton mit Paraformaldehyd und Acetamino-malonsäuredimethylester

Da sich Phenylaceton vom Desoxybenzoin nur darin unterscheidet, daß ein Phenylrest durch eine Methylgruppe ersetzt ist, muß man annehmen, daß die Aciditätsverhältnisse bei beiden Verbindungen etwa gleich sind. Auf Grund dessen lag es nahe, das Phenylaceton für eine unsymmetrische Eintopfkondensation einzusetzen. Als zweiter CH-acider Partner wurde Acetamino-malonsäuredimethylester gewählt, weil er mit Desoxybenzoin ein einheitliches Reaktionsprodukt ergeben hatte.

Zunächst wurde der Versuch in siedendem Toluol als Lösungsmittel und Piperidin als Katalysator ausgeführt. Nach dem Aufarbeiten der Reaktionslösung ergab sich in geringer Ausbeute Kristalle, die bei 70-80°C schmolzen. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Wasser konnten daraus zwei einheitliche Verbindungen isoliert werden. Die eine (Schmp. 75-77°C) enthielt nach qualitativer Analyse keinen Stickstoff. Das Ultrarot-Spektrum zeigte große Ähnlichkeit mit demjenigen des unter 4 c) beschriebenen dimeren Methylendesoxybenzoins (VIII). Die quantitative Elementaranalyse bestätigte, daß es sich um das dimere Methylen-phenylaceton (X) handelte.

Die zweite Substanz (Schmp. 137-139°C) war stickstoffhaltig. Durch das Ultrarot-Spektrum und die Elementaranalyse ergab sie sich als das unsymmetrische Kondensationsprodukt XI zu erkennen:



In einem anderen Versuch wurde das Toluol durch Dimethylformamid ersetzt. Dabei entstand die unsymmetrische Verbindung XI in 30-proz. Ausbeute als einheitliches Reaktionsprodukt.

Es wurde auch versucht das Phenylaceton mit anderen methinaktiven Substanzen umzusetzen, aber alle Bemühungen waren erfolglos. In den meisten Fällen konnte das Phenylaceton zurückgewonnen werden.

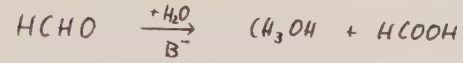
IV. Nebenreaktionen bei der unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation

Im Kapitel III, 1 b) wurden bereits zwei Nebenreaktionen angeführt, die für das Mißlingen der unsymmetrischen Kondensation verantwortlich gemacht werden können:

1. Aldol-Addition des Formaldehyds mit sich selbst,
2. Dimerisierung bzw. Polymerisierung des Methylendesoxybenzoins.

Als weitere Störung kommt die

3. Cannizzaro-Reaktion in Betracht:



Gefährdend für die unsymmetrische Kondensation ist das hiermit verbundene Auftreten von Säure, die den basischen Katalysator durch Salzbildung unwirksam macht. Von geringerer Bedeutung ist der Verlust des Formaldehyds, der sich durch einen Überschuß ausgleichen ließe.

Schließlich ist zu beachten, daß der Erfolg der unsymmetrischen Dreikohlenstoff-Kondensation entscheidend vom Aciditätsverhältnis der methylenaktiven Partner abhängt. Zu geringe Acidität der methinaktiven Komponente hat nach den Ausführungen über die Theorie dieser Reaktion eine schlechte Ausbeute an unsymmetrischer Verbindung zur Folge, da sich bevorzugt das symmetrische Kondensationsprodukt bildet.

In demselben Sinne wirkt sich eine zu hohe Acidität des methinaktiven Partners aus, da in diesem Fall das Carbeniation eine zu geringe Nucleophilie aufweist und daher reaktionsträge wird.

V. Zusammenfassung

1. Es wurde gezeigt, daß unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen von Desoxybenzoin und Phenylaceton mit Formaldehyd und einem methinaktiven Partner nur unter der Katalyse von sekundärem Amin möglich sind. Die Reaktionsbedingungen müssen so gewählt sein, daß die Mannich-Base der methylenaktiven Substanz Amin eliminieren kann, und daß die der methinaktiven Komponente in die Ausgangsverbindungen zerfallen kann. Um einen

glatten Verlauf der abschließenden Michael-Addition zu gewährleisten, ist weiterhin zu beachten:

a) daß die Acidität der Verbindung mit nur einem aktiven Wasserstoffatom größer ist, als die der anderen Komponente.
b) daß die Reaktionstemperatur niedrig genug gehalten wird, um die reversible Michael-Addition nicht aufkommen zu lassen.

Erfolgreiche Kondensationen wurden durchgeführt mit Desoxybenzoin und Phenylaceton einerseits, Acetaminomalonester, Acetamino-acetessigester, Acetamino-acetylaceton und Cyclopentanon-carbonsäureester andererseits.

2. Bei Ersatz des früher verwendeten Toluols durch Dimethylformamid als Lösungsmittel erhält man höhere Ausbeuten. In einigen Fällen war die Reaktion nur in diesem Lösungsmittel erfolgreich.
3. Methinaktive Komponenten, die Acetyl-Gruppen im Molekül enthalten, neigen dazu nach erfolgter Kondensation eine intramolekulare Aldol-Addition unter Bildung von Cyclohexanolon-Derivaten einzugehen.
4. Bei den unsymmetrischen Kondensationen mit Hilfe der Mannich-Base des Desoxybenzoins erhält man einheitliche Reaktionsprodukte; es erfolgt kein Ringschluß. Die Ausbeuten sind jedoch etwas geringer, als bei der Einstufenreaktion.
5. Die Michael-Addition der CH-aciden Verbindung an Methylendesoxybenzoin führte zwar immer zu reinen Reaktionsprodukten, aber meist nur mit geringer Ausbeute. Kondensationsprodukte mit Acetyl-Gruppen erleiden auch hier intramolekulare Aldol-Addition.

B. Unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen im Eintopfverfahren mit Sulfinsäuren als H-aciden Partnern.

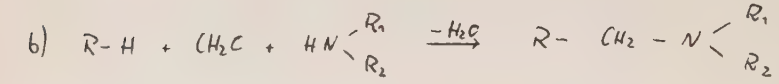
I. Bekannte unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen im Einstufenverfahren mit Partnern, die ihr reaktives Zentrum an einem Heteroatom tragen.

Unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen im Eintopfverfahren, an denen Verbindungen beteiligt sind, die ihr reaktives Zentrum an einem Heteroatom tragen, sind seit längerer Zeit bekannt. In den meisten Fällen handelt es sich um Reaktionen, die in guten Ausbeuten verlaufen. Derartige Umsetzungen wurden, besonders mit Formaldehyd als Carbonylkomponente, eingehend untersucht.

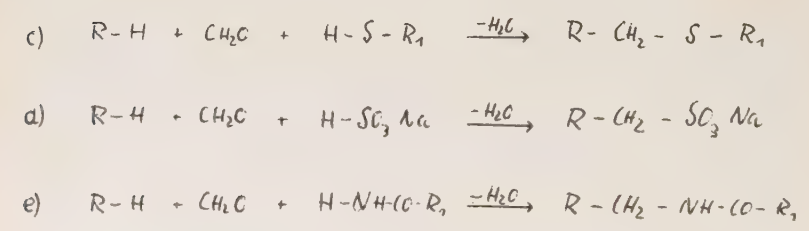
Die älteste Reaktion dieser Art ist die Chlormethylierung (a) [24], bei der aromatische Verbindungen mit Formaldehyd und Chlorwasserstoff in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators zu Benzylchloriden umgesetzt werden können:

a) $R\text{-}H + CH_2O + HCl \xrightarrow{-H_2O} R\text{-}CH_2\text{-}Cl$

Von großem theoretischen und auch praktischen Interesse ist die Umsetzung von CH-aciden Verbindungen mit Formaldehyd und Aminen, die sogenannte Aminomethylierung (Mannich-Reaktion) (b) [25-27]:



Weitere Reaktionen dieses Typs sind die Mercaptomethylierung (c) [28], die Sulfomethylierung (d) [29-31] und die Amidomethylierung (e) [32, 33]:



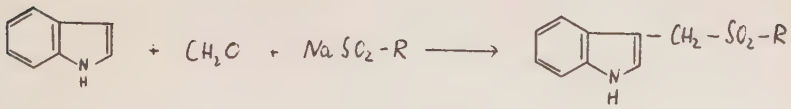
Es sollte nun untersucht werden, ob auch direkte Dreistoff-Kondensationen von CH-aciden Verbindungen mit Formaldehyd und Sulfinsäuren möglich sind.

II. Umsetzungen von methylenaktiven Verbindungen mit Formaldehyd und Sulfinsäuren

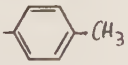
1. Kondensationen mit Indol

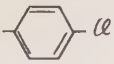
Zunächst wurde versucht, Indol mit Paraformaldehyd und dem Natriumsalz der Benzolsulfinsäure zu kondensieren. Als Lösungsmittel wurde Dimethylformamid verwendet, weil es bei erhöhter Temperatur sowohl die organische Komponente als auch das Salz vollständig löst. Es fand jedoch keine Umsetzung statt. Das Sulfinat konnte nach dem Ansäuern nahezu quantitativ in Form der Sulfinsäure zurückgewonnen werden.

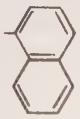
Erst nach Zusatz der 1,5-fachen molaren Menge an Eisessig zum Lösungsmittel, verlief die Kondensation erfolgreich. Es war nur nötig das Reaktionsgemisch mit Wasser zu versetzen, wobei das Kondensationsprodukt in kristalliner Form anfiel:

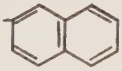


XII : R =

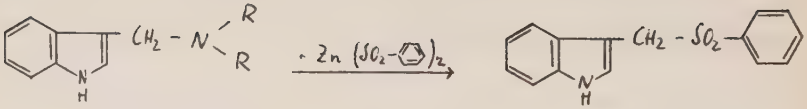
XIII : R = 

XIV : R = 

XV : R = 

XVI : R = 

Die Verbindungen XII und XIII erwiesen sich als identisch mit denjenigen, die I. I. Licari und G. Dougherty [34]) durch Skatylierung der Sulfinate mit Hilfe der Indol-Mannich-Basen erhalten hatten:



Neben Benzol- und Toluolsulfinat wurde auch p-Chlorbenzolsulfinat [35, 36]), sowie α- und β-Naphtalinsulfinat [35, 37]) zur Reaktion gebracht. Sie alle lieferten die unsymmetrischen Sulfone (XIV- XVI). Die Ausbeuten waren mit Ausnahme der des Sulfons XV sehr gut.

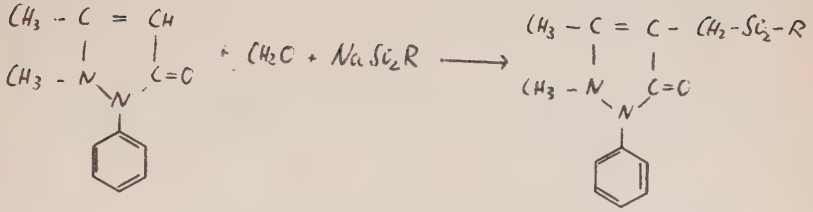
Alle Kondensationsprodukte, die Indol enthalten, sind lichtempfindlich. Beim mehrtägigen Stehen am Tageslicht färben sie sich braun.

Mit aliphatischen Sulfinaten [38]) gelang keine Kondensation, wahrscheinlich wegen der viel größeren Instabilität dieser Sulfinsäuren.

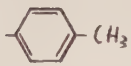
2. Kondensationen mit Antipyrin

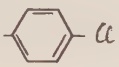
Da Antipyrin im sauren Milieu unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen eingeht [39, 40]), wurden die Versuche mit Paraformaldehyd und Sulfinaten von Anfang an unter Zusatz von Eisessig ausgeführt. Die Reaktionen lieferten alle sehr gute Ausbeuten; teilweise schied sich das unsymmetrische Sulfon in reiner, kristalliner Form direkt aus dem Reaktionsgemisch ab. Als Lösungsmittel diente wieder Dimethylformamid.

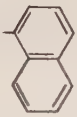
Antipyrin war die einzige aktive Verbindung, die sich mit einer nichtaromatischen Sulfinsäure, nämlich der Benzylsulfinsäure [41]), kondensieren ließ.



XVII : R =

XVIII : R = 

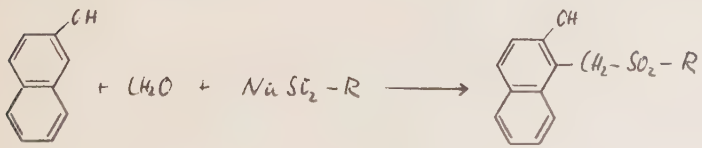
XIX : R = 

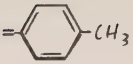
XX : R = 

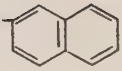
XXI : R =

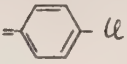
3. Kondensationen mit β-Naphtol

Da auch β-Naphtol unsymmetrische Dreikohlenstoff-Kondensationen im sauren Milieu eingeht [40, 42]), wurden die Versuche hier ebenfalls in Dimethylformamid unter Zusatz von Eisessig angesetzt:



XXII : R = 

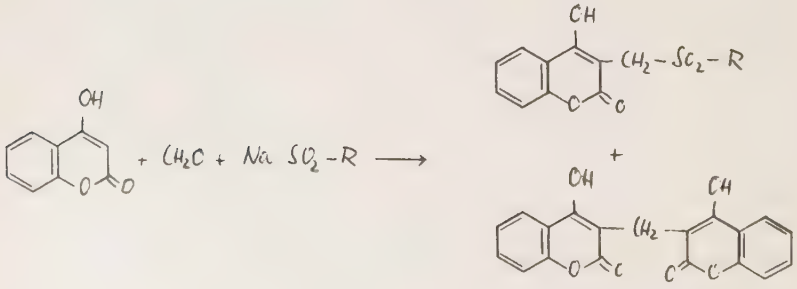
XXIV : R = 

XXIII : R = 

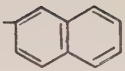
Die Ausbeuten waren nicht so gut, wie die unter 1.) und 2.) erzielten. Sie schwankten zwischen 34% und 56%.

4. Kondensationen mit 4-Hydroxy-cumarin

Die unsymmetrische Dreistoff-Kondensation von 4-Hydroxy-cumarin mit Paraformaldehyd und Natriumbenzolsulfinat unter sauren Bedingungen führte nicht zu einem einheitlichen Reaktionsprodukt. Durch fraktionierte Kristallisation konnten zwei Substanzen vom Schmelzpunkt 267-269° C und 213-214°C isoliert werden.Die qualitative Analyse der hochschmelzenden Verbindung war auf Schwefel negativ; sie erwies sich als 3,3'-Methylenbis-(4-hydroxy-cumarin) [43]. Die niedrig schmelzenden Kristalle stellten das gewünschte unsymmetrische Sulfon dar. Analog verlief die Reaktion mit β-Naphtalinsulfinat. Die Ausbeuten betrugen 62 bzw. 22% d.Th:

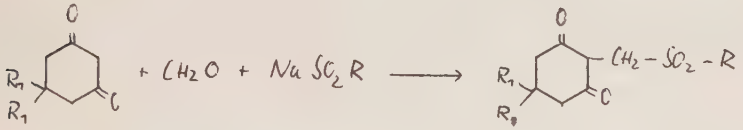


XXV : R =

XXVI : R = 

5. Kondensationen mit Dihydroresorcin und Dimedon

Die Kondensationsversuche mit Dihydroresorcin und Dimedon führten unter den bisher als günstig erkannten Bedingungen (Dimethylformamid als Lösungsmittel und 1,5-fache molare Menge Eisessig) nicht zum Erfolg. Es wurden lediglich die Methylenbis-Verbindungen isoliert. Dasselbe Ergebnis zeigte sich auch bei Versuchen ohne Eisessig. Erst mit reinem Eisessig als Lösungsmittel entstanden die gewünschten unsymmetrischen Sulfone in guten Ausbeuten ohne Verunreinigung durch Methylenbis-Verbindungen.



XXVII : R =

$R_1 = -CH_3$

XXVIII : R = [44]

$R_1 = -CH_3$

XXIX : R =

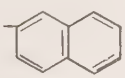
$R_1 = -CH_3$

XXXI : R = [44]

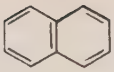
$R_1 = -H$

XXXII : R =

$R_1 = -H$

XXXIII : R = 

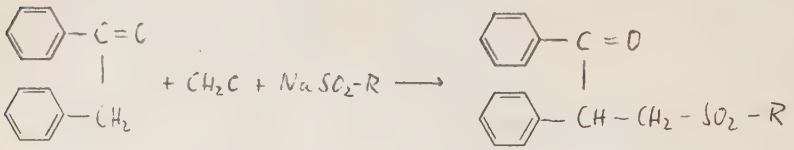
$R_1 = -H$

XXX : R = 

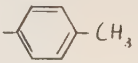
$R_1 = -CH_3$

6. Kondensationen mit Desoxybenzoin

Da die Versuche des Kapitels A.) gezeigt haben, daß Desoxybenzoin zu den gut aktivierten CH-aciden Verbindungen zählt, wurde es auch hier eingesetzt. Im sauren Milieu trat aber überraschenderweise überhaupt keine Kondensation ein. Nur in Dimethylformamid unter schwach alkalischer Katalyse bildeten sich die Sulfone in guten Ausbeuten:

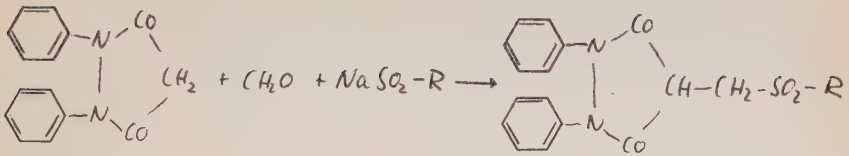


XXXIV : R =

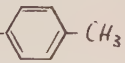
XXXV : R = 

7. Kondensationen mit 1,2-Diphenyl-pyrazolidindion-(3,5)

Wie beim Desoxybenzoin konnte auch hier unter sauren Bedingungen kein unsymmetrisches Sulfon isoliert werden. Im schwach alkalischen Milieu hingegen fand die Kondensation statt, allerdings mit wesentlich niedrigeren Ausbeuten:



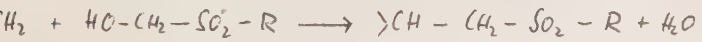
XXXVI : R =

XXXVII : R = 

III. Über den Mechanismus der Reaktion

Bei allen Ansätzen wurden die Natriumsalze der Sulfinsäuren eingesetzt. Trotzdem kann man annehmen, daß die Kondensation über die freie Sulfinsäure verläuft, wenn auch der zugesetzte Eisessig die schwächere Säure gegenüber der Sulfinsäure ($K \sim 10^{-2}$) ist, denn

1. werden die unsymmetrischen Sulfone auch erhalten durch Umsetzung der methylenaktiven Verbindung mit Formaldehyd und freier Sulfinsäure.
2. gelangt man zu denselben unsymmetrischen Sulfonen, wenn man die methylenaktiven Verbindungen mit den entsprechenden α-Hydroxymethylsulfonen [45]) (Addukt aus Formaldehyd und Sulfinsäure) unter sauren Bedingungen umsetzt:



Die α-Hydroxymethylsulfone spalten sich bei erhöhter Temperatur schnell in Formaldehyd und Sulfinsäure.

Die in Kapitel II. unter 1.) bis 7.) aufgeführten Reaktionen verlaufen also nach folgendem Schema:

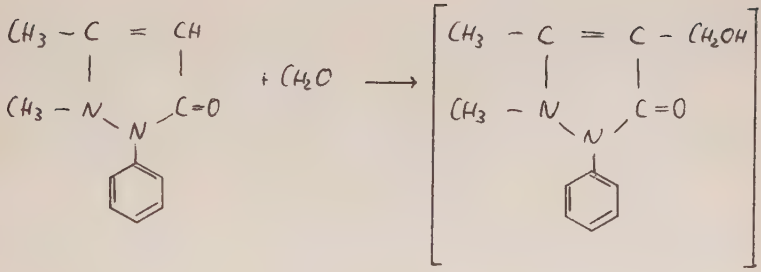
Formal gesehen besteht eine Analogie zu anderen unsymmetrischen Dreistoff-Kondensationen. Sollte dies der Fall sein, so müßte der Formaldehyd zunächst mit der Sulfinsäure zu einem α-Hydroxymethylsulfon reagieren:

Tatsächlich tritt diese Reaktion sehr leicht ein, meist schon bei Zimmertemperatur oder beim schwachen Erwärmen. Nach H. Bredereck sind die Addukte aber bei erhöhter Temperatur nicht beständig und zersetzen sich unter Formaldehyd-Abspaltung. Da alle beschriebenen Reaktionen bei Temperaturen über110°C durchgeführt werden, kann man die α-Hydroxymethylsulfone als Reaktionspartner ausschließen. Wahrscheinlich werden sie beim anfänglichen Erwärmen gebildet und mit steigender Temperatur wieder gespalten.

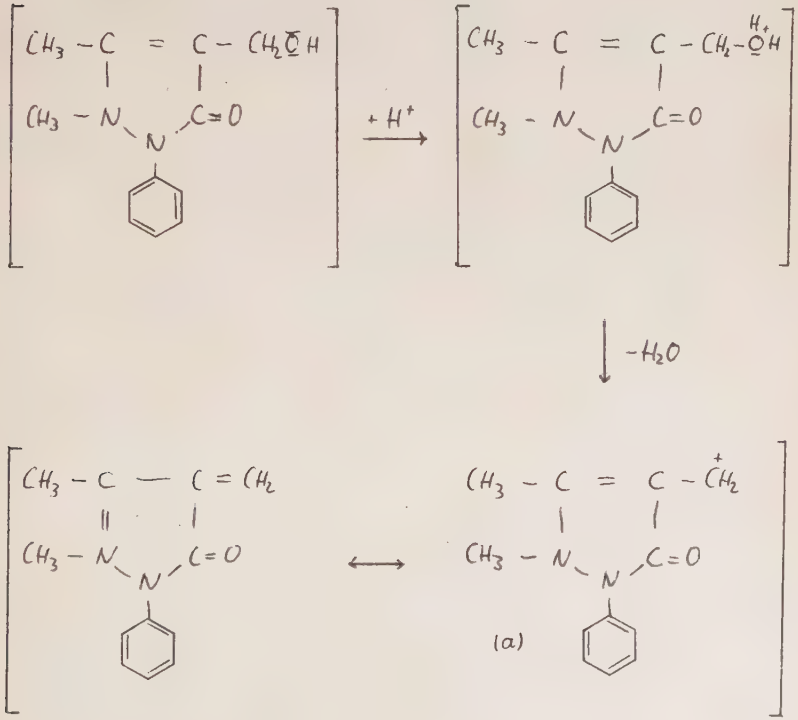
1. Mechanismus der Kondensation unter sauren Bedingungen

Bei der Kondensation im sauren Milieu muß man annehmen, daß der erste Schritt im Verlauf der Reaktion durch eine Addition des Formaldehyds an die CH-acide Verbindung (z.B.

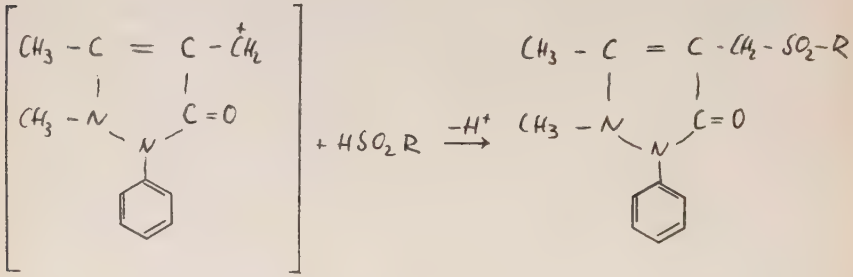
Antipyrin) bestimmt wird:



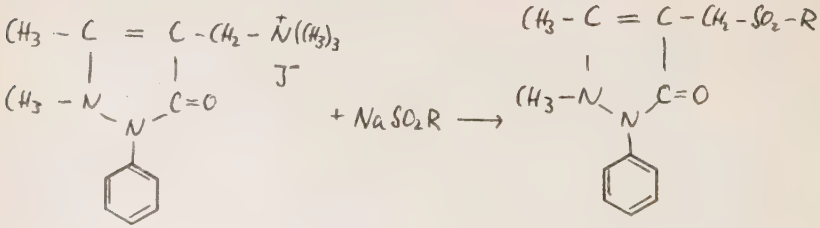
Darauf erfolgt Anlagerung eines Protons an den Sauerstoff und Wasserabspaltung unter Bildung eines mesomeriestabilisierten Carbenium-Ions,



das in elektrophiler Reaktion die Sulfinsäure angreift:



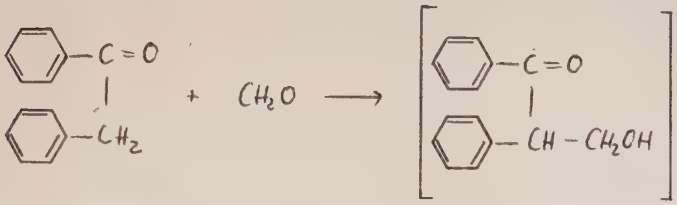
Daß im Verlauf der Reaktion nach der Anlagerung des Aldehyds das Ion (a) gebildet wird, beweist die Umsetzung von 4-Dimethylaminomethyl-antipyrin-methojodid [46]) mit Sulfinat in Dimethylformamid unter Zusatz von Eisessig. Es entstand das gewünschte unsymmetrische Sulfon:



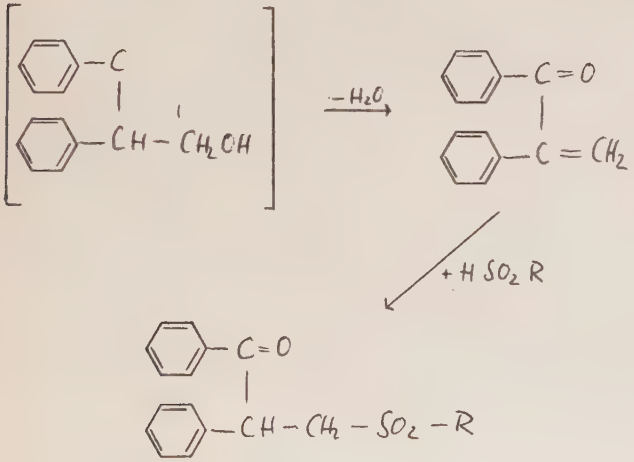
2. Mechanismus der Kondensation unter basischen Bedingungen

Bei der Kondensation im basischen Milieu besteht der erste Reaktionsschritt in einer Addition des Formaldehyds

an die methylenaktive Verbindung (z.B. Desoxybenzoin):



Nach einer Wasserabspaltung aus diesem Addukt bildet sich die Methylen-Verbindung, die die Sulfinsäure in einer Quasi-Michael-Reaktion addiert:



IV. Zusammenfassung

1. Es wurde gezeigt, daß unsymmetrische Dreistoff-Kondensationen im Einstufenverfahren mit methylenaktiven Verbindungen, Formaldehyd und Sulfinsäuren möglich sind:

$$\geq CH + CH_2O + HSO_2-R \xrightarrow{-H_2O} \geq C-CH_2-SO_2-R$$

Die Reaktion wurde vorzugsweise in Dimethylformamid als Lösungsmittel unter sauren Bedingungen ausgeführt. Die Reaktionstemperaturen lagen zwischen 110° C und 150°C. In den meisten Fällen verlaufen die Reaktionen leicht und mit guten Ausbeuten.

2. Als CH-acide Partner wurden mit Erfolg zur Kondensation eingesetzt: Indol, Antipyrin, β-Naphtol, 4-Hydroxy-cumarin, Dihydroresorcin, Dimedon, Desoxybenzoin und 1,2-Diphenyl-pyrazolidin-dion-(3,5).
3. Als Carbonyl-Komponente hat sich Formaldehyd bewährt. Höhere aliphatische und aromatische Aldehyde sind ungeeignet.
4. Unter den Sulfinsäuren erwiesen sich die aromatischen als günstig: Benzolsulfinsäure, Toluolsulfinsäure, p-Chlorbenzolsulfinsäure, α-Naphtalinsulfinsäure und β-Naphtalinsulfinsäure. Beim Antipyrin verlief die unsymmetrische Kondensation auch mit Benzylsulfinsäure erfolgreich. Rein aliphatische Sulfinsäuren sind wegen ihrer Instabilität unbrauchbar.
5. Die gefundene Reaktion stellt offenbar keine Analogie zur Mannich-Reaktion dar, denn im ersten Reaktionsschritt scheint der Formaldehyd an die methylenaktive Verbindung und nicht an die Sulfinsäure addiert zu werden.

C. Beschreibung der Versuche

1. Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin.

3,9 g (0,02 Mol) Desoxybenzoin und 2,0 ccm (0,025 Mol) Formalin werden in 25 ccm Methanol gelöst, mit 2,3 ccm (0,02 Mol) einer 40-proz. Dimethylaminlösung versetzt und 5 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Bei starker Kühlung bilden sich feine farblose Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 77-78°C.
Ausbeute 2,6 g (52% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,266 mg ergaben 12,59 mg CO_2 und 2,89 mg H_2O
4,513 mg ergaben 0,226 ccm N_2 (26°C/756 Torr)
$C_{17}H_{19}NO$ (M=253,33)

Berechnet:	C:80,57%	H:7,56%	N:5,53%
Gefunden :	C:80,54%	H:7,58%	N:5,69%

2. 1-Acetamino-3-phenylbutyrophenon-1,1-dicarbonsäuredimethylester (I).

2,0 g (0,01 Mol) Desoxybenzoin, 1,9 g (0,01 Mol) Acetaminomalonsäuredimethylester und 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd werden in 10 ccm Dimethylformamid gelöst. Man setzt

noch 4 Tropfen Piperidin dazu und erwärmt die Lösung am Rückflußkühler im Ölbad 5 Stdn. lang auf 100°C, wobei sehr schnell starke Dunkelfärbung eintritt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator und das Lösungsmittel im Wasserstrahl-Vacuum abgedampft. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen. Beim Stehen der Lösung in der Tiefkühltruhe scheiden sich nach dem Animpfen Kristalle ab. Man kristallisiert aus Methanol-Wasser um und erhält ein Produkt vom Schmp. 137-139°C.
Ausbeute 3,5 g (89% d. Th.)

3. Umsetzung der Desoxybenzoin-Mannichbase zu I.

2,53 g (0,01 Mol) Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin werden mit 1,9 g (0,01 Mol) Acetamino-malonsäuredimethylester und 0,1 g Magnesium-äthylat in 20 ccm absol. Xylol unter Rückfluß gekocht. Durch die siedende Lösung leitet man einen lebhaften Stickstoffstrom, der das gebildete Dimethylamin in eine Vorlage mit n/10 Salzsäure spült. Wenn nach ca. 4 Stdn. Reaktionsdauer 82% d.Th. des Amins ausgetrieben ist, läßt man abkühlen und saugt vom Magnesium-äthylat ab. Das Filtrat wird i. Vac. eingeengt, und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Beim Stehen in der Tiefkühltruhe bilden sich nach dem Animpfen Kristalle. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther erhält man eine Substanz vom Schmp. 137-139°C.
Ausbeute 2,7 g (61% d. Th.)

4. Umsetzung von Methylen-desoxybenzoin mit Acetamino-malonsäuredimethylester zu I.

2,1 g (0,01 Mol) Methylen-desoxybenzoin und 1,9 g (0,01 Mol) Acetamino-malonsäuredimethylester werden in 20 ccm Benzol gelöst. Als Katalysator gibt man drei Tropfen methanolische Kalilauge hinzu. Man kocht die Lösung 2,5 Stdn. am Rückfluß, und wäscht sie nach dem Abkühlen mit Natriumbicarbonatlösung. Sodann wird das Benzol i. Vac. abdestilliert,

wobei weiße Kristalle als Rückstand bleiben. Sie werden aus Aceton-Petroläther umkristallisiert und zeigen einen Schmp. von 137-139°C.
Ausbeute 3,35 g (86% d. Th.)

5. 1-Acetamino-1-acetyl-3-phenylbutyrophenon-1-carbonsäuremethylester (II).

2,53 g (0,01 Mol) Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin werden mit 1,73 g (0,01 Mol) Acetamino-acetessigsäure-methylester und 0,1 g Magnesium-äthylat in 20 ccm absol. Xylol unter Rückfluß gekocht. Innerhalb von drei Stunden sind 82% d.Th. an Dimethylamin durch den in das Reaktionsgemisch eingeleiteten Stickstoffstrom in die vorgelegte Salzsäure übergeführt. Nach dem Abkühlen wird das Magnesium-äthylat abfiltriert, und die Lösung i. Vac. eingedampft. Es bleibt ein dunkles Öl zurück, das in Aceton-Petroläther aufgenommen wird. Beim abwechselnden Stehen bei -15°C und bei Zimmertemperatur zeigen sich nach zwei Monaten beim Reiben an der Gefäßwand die ersten Kristalle, die sich schnell vermehren. Sie werden abgesaugt und mehrmals aus Methanol-Wasser unter Verwendung von Aktiv-Kohle umkristallisiert.
Schmp. 110-112°C. Ausbeute 1,9 g (49% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,219 mg ergaben 10,62 mg CO_2 und 2,24 mg H_2O
6,130 mg ergaben 0,204 ccm N_2 (25°C/754 Torr)
$C_{22}H_{23}NO_5$ (M=381,41)

Berechnet:	C: 69,27%	H: 6,08%	N: 3,67%
Gefunden :	C: 68,89%	H: 6,06%	N: 3,78%

6. Umsetzung von Desoxybenzoin, Paraformaldehyd und Acetamino-acetessigsäure-methylester zu II und zu 2-Acetamino-2-carbomethoxy-4,5-diphenyl-5-hydroxy-cyclohexanon (III).

2,0 g (0,01 Mol) Desoxybenzoin, 1,73 g (0,01 Mol) Acetamino-acetessigsäure-methylester und 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd werden in 10 ccm Dimethylformamid gelöst. Man gibt 4 Tropfen Piperidin hinzu, und erwärmt die Lösung drei Stdn. lang am Rückflußkühler auf 120°C. Das Reaktionsgemisch färbt sich schnell schwarz. Nach dem Abkühlen wird der Katalysator und das Lösungsmittel bei 45°C i. Vac. abgedampft. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen. Beim Kühlen scheiden sich Kristalle aus, die einen Schmelzbereich von 105-195°C haben. Durch mehrfache fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Wasser erhält man zwei verschiedene Substanzen. Die eine hat einen Schmp. von 109-111°C; sie ist identisch mit der Verbindung II. Die andere Substanz schmilzt bei 226-228°C; es handelt sich um das Cyclohexanolon-Derivat III.
Gesamtausbeute 2,35 g (60% d. Th.)
Analyse der Verbindung III:
Einwaage: 4,282 mg ergaben 10,89 mg CO_2 und 2,28 mg H_2O
4,530 mg ergaben 0,160 ccm N_2 (26°C/756 Torr)
$C_{22}H_{23}NO_5$ (M=381,41)

Berechnet:	C: 69,27%	H: 6,08%	N: 3,67%
gefunden :	C: 69,40%	H: 5,96%	N: 4,01%

7. Umsetzung von Methylen-desoxybenzoin mit Acetamino-acetessigsäure-methylester zur Verbindung III.

2,1 g (0,01 Mol) Methylen-desoxybenzoin und 1,73 g (0,01 Mol) Acetamino-acetessigsäure-methylester werden in 10 ccm Methanol gelöst und unter der Katalyse von 5 Tropfen 10-proz. methanolischer Kalilauge drei Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Methanol i. Vac. teil-

weise entfernt. Aus der eingeengten Lösung scheiden sich in der Kälte im Laufe von einigen Tagen Kristalle ab, die aus wässr. Methanol umkristallisiert, bei 225-227°C schmelzen. Es handelt sich um die Verbindung III.
Ausbeute 1,3 g (30% d. Th.)

8. 1-Acetamino-1,1-diacetyl-3-phenylbutyrophenon (IV).

2,53 g (0,01 Mol) Dimethylaminomethyl-desoxybenzoin werden mit 1,57 g (0,01 Mol) Acetamino-acetylaceton und 0,1 g Magnesium-äthylat in 20 ccm absol. Xylol am Rückfluß gekocht. Durch die Lösung leitet man einen Stickstoffstrom, der das gebildete Dimethylamin in eine Vorlage mit Salzsäure treibt. Wenn nach zwei Stunden Reaktionsdauer 80% d. Th. des Amins eliminiert sind, läßt man abkühlen und saugt vom Magnesium-äthylat ab. Das Filtrat wird im Vacuum eingeengt,und der Rückstand in Methanol gelöst. Bei -12°C scheiden sich im Laufe von einigen Tagen Kristalle ab. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol unter Verwendung von Aktiv-Kohle schmelzen sie bei 139°C, erstarren aber sofort wieder, um bei 153-155°C endgültig in den flüssigen Zustand überzugehen.
Ausbeute 1,7 g (45% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,159 mg ergaben 11,04 mg CO_2 und 2,53 mg H_2O
4,997 mg ergaben 0,179 ccm N_2 (27°C/742 Torr)
$C_{22}H_{23}NO_4$ (M=365,41)
Berechnet: C: 72,31% H: 6,34% N: 3,88%
Gefunden : C: 72,44% H: 6,32% N: 3,98%

9. Umsetzung von Desoxybenzoin, Paraformaldehyd und Acetamino-acetylaceton zu IV und zu 2-Acetamino-2-acetyl-4,5-diphenyl-5-hydroxy-cyclohexanon (V).

3,9 g (0,02 Mol) Desoxybenzoin, 3,2 g (0,02 Mol) Acetamino-acetylaceton und 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd werden

in 15 ccm Dimethylformamid gelöst. Man setzt noch 4 Tropfen Piperidin dazu und erwärmt vier Stunden lang am Rückflußkühler auf 120°C. Die Reaktionslösung wird tief braun und nimmt einen Brenzgeruch an. Nach dem Abkühlen werden Piperidin und Dimethylformamid bei 45°C im Vacuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in heißem Methanol aufgenommen. Beim Stehen in der Tiefkühltruhe scheiden sich Kristalle ab, die einen Schmelzbereich von 200-220°C zeigen. Durch mehrfache fraktionierte Kristallisation aus Methanol-Wasser lassen sich zwei Substanzen gewinnen. Die eine schmilzt von 118-140°C; sie läßt sich durch Umkristallisieren aus Chloroform weiter reinigen, sodaß der Schmelzpunkt auf 152-154°C ansteigt. Es handelt sich um die Verbindung IV.

Die andere Substanz schmilzt von 219-221°C und stellt das Cyclohexanolon-Derivat V dar.

Analyse:

Einwaage: 4,126 mg ergaben 10,93 mg CO_2 und 2,35 mg H_2O
6,380 mg ergaben 0,220 ccm N_2 (25°C/753 Torr)

$C_{22}H_{23}NO_4$ (M=365,41)

Berechnet: C: 72,31% H: 6,34% N: 3,83%
gefunden : C: 72,29% H: 6,37% N: 3,91%

Die Gesamtausbeute beträgt 2,6 g (35% d. Th.). Der Anteil der Verbindung IV ist wesentlich geringer, als der des Cyclohexanolon-Derivates.

10. Umsetzung von Methylen-desoxybenzoin mit Acetamino-acetylaceton zu 2-Acetamino-2-acetyl-4,5-diphenyl-cyclohexen-(5)-on-(1) (VI).

2,1 g (0,01 Mol) Methylendesoxybenzoin und 1,6 g (0,01 Mol) Acetamino-acetylaceton werden in 10 ccm Methanol gelöst. Als Katalysator fügt man 4 Tropfen einer 10-proz. Kalilauge dazu und kocht drei Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vac. teilweise entfernt. Aus der eingeengten Lösung scheiden sich im Lauf von zwei Wochen Kristalle ab, die von 192-194°C schmelzen.
Ausbeute 1,2 g (30% d. Th.)

Analyse:

Einwaage: 4,220 mg ergaben 11,69 mg CO_2 und 2,41 mg H_2O
4,501 mg ergaben 0,163 ccm N_2 (26°C/756 Torr)
3,461 mg verbrauchten 3,63 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$-Lsg.

$C_{22}H_{21}NO_3$ (M=347,41)

Berechnet: C: 76,06% H: 6,09% N: 4,03% O: 13,82%
Gefunden : C: 75,60% H: 6,39% N: 4,11% O: 13,98%

11. 1-[2-Cyclopentanon-carbonsäuremethylester-(2)]-2-phenylbutyrophenon (VII).

5,9 g (0,03 Mol) Desoxybenzoin, 1,0 g (0,033 Mol) Paraformaldehyd und 4,3 g (0,03 Mol) Cyclopentanon-carbonsäuremethylester-(2) werden in 10 ccm Dimethylformamid gelöst. Man setzt 4 Tropfen Piperidin zu und erwärmt am Rückflußkühler 6,5 Stunden lang auf 120°C. Nach dem Abkühlen werden Piperidin und Dimethylformamid i. Vac. bei 45°C abgezogen. Der ölige Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen. In der Kälte scheiden sich Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 116,5-118°C.
Ausbeute 3,4 g (30% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,300 mg ergaben 11,91 mg CO_2 und 2,47 mg H_2O
3,596 mg verbrauchten 4,97 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$-Lsg.

$C_{22}H_{22}O_4$ (M=350,40)

Berechnet : C: 75,41% H: 6,33% O: 18,26%
Gefunden : C: 75,59% H: 6,43% O: 18,42%

12. Umsetzung von Methylen-desoxybenzoin mit Cyclopentanon-carbonsäuremethylester-(2) zu VII.

2,1 g (0,01 Mol) Methylen-desoxybenzoin und 1,5 g (0,01 Mol) Cyclopentanon-carbonsäuremethylester-(2) werden in 10 ccm Methanol gelöst. Als Katalysator fügt man 4 Tropfen einer 10-proz. Kalilauge dazu und kocht drei Stunden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vac.

teilweise abdestilliert. Aus der eingeengten Lösung scheiden sich in der Kälte farblose Kristalle ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol-Wasser haben sie einen Schmp. von 115-117°C. Ausbeute 1,2 g (31% d. Th.)

13. 1,1,3-Tricarbomethoxy-1,3-ditosyl-propan (IX).

2,9 g (0,01 Mol) p-Tosylmalonsäure-dimethylester und o,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd werden in 10 ccm Toluol gelöst. Man setzt 4 Tropfen Piperidin dazu und kocht 7 Stunden am Rückfluß. Nach dem Erkalten destilliert man Katalysator und Lösungsmittel im Vacuum ab. Der ölige Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen und abgekühlt. Nach ca. zwei Wochen erhält man Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 143-146°C.
Ausbeute 1,4 g (49% d.Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,368 mg ergaben 8,45 mg CO_2 und 2,02 mg H_2O
3,336 mg verbrauchten 7,55 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$-Lsg.
5,140 mg verbrauchten 1,93 ccm n/50 Jod-Lsg.
$C_{23}H_{26}O_{10}S_2$ (M=526,56)

Berechnet:	C: 52,30%	H: 4,98%	O: 30,39%	S: 12,10%
Gefunden :	C: 52,79%	H: 5,17%	O: 30,17%	S: 12,04%

14. 1-Acetamino-3-methylbutyrophenon-1,1-dicarbonsäure-dimethylester (XI).

2,7 g (0,02 Mol) Phenylaceton, 3,8 g (0,02 Mol) Acetaminomalonsäuredimethylester und 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd werden in 12 ccm Dimethylformamid gelöst. Man setzt 4 Tropfen Piperidin dazu und erwärmt am Rückflußkühler zwei Stdn. lang auf 140°C. Nach dem Abkühlen wird Piperidin und Dimethylformamid bei 45°C i. Vac. abdestilliert, und der Rückstand in wenig Methanol gelöst. Beim Stehen in der Tiefkühltruhe scheiden sich nach wenigen Tagen Kristalle ab. Sie werden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Schmp. 137-139°C. Ausbeute 2,2 g(31% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,231 mg ergaben 9,35 mg CO_2 und 2,47 mg H_2O
5,239 mg ergaben 0,193 ccm N_2 (22°C/747 Torr)
$C_{17}H_{21}NO_6$ (M=335,35)
Berechnet: C: 60,88% H: 6,31% N: 4,18%
Gefunden : C: 60,57% H: 6,56% N: 4,19%

15. Umsetzung von Phenylaceton mit Acetamino-malonsäuredimethylester und Paraformaldehyd in Toluol zu dimerem Methylen-phenylaceton (X) und zu XI.

Versuchsausführung analog 14.). Die sich abscheidenden Kristalle werden einer fraktionierten Kristallisation unterworfen. Man erhält zwei Substanzen, deren eine (Schmp.134-137°C) Verbindung XI ist, und deren andere dimeres Methylenphenylaceton (Schmp.77-78°C) darstellt.
Analyse:
Einwaage: 4,130 mg ergaben 12,32 mg CO_2 und 2,49 mg H_2O
3,352 mg verbrauchten 2,93 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$-Lsg.
$C_{20}H_{20}O_2$ (M=292,36)
Berechnet: C: 82,15% H: 6,89% O: 10,95%
Gefunden : C: 81,94% H: 6,78% O: 11,21%

16. 3-Benzolsulfonylmethyl-indol (XII).

2,34 g (0,02 Mol) Indol, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd, 3,3 g (0,02 Mol) Na-benzolsulfinat und 1,8 ccm (0,03 Mol) Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid unter Rühren am Rückfluß 1,5 Stdn. lang auf 130°C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion versetzt man mit 50 ccm Wasser, und saugt die sich bildenden Kristalle ab. Sie werden aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 161-163°C (Zers.).
Ausbeute 5,0 g (93% d. Th.)

17. 3-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-indol (XIII).

2,34 g (0,02 Mol) Indol, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd, 3,6 g (0,02 Mol) Na-p-toluolsulfinat und 1,8 ccm (0,03 Mol) Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid drei Stunden lang unter Rühren und Rückfluß auf 130°C erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man mit 50 ccm Wasser und saugt die sich bildenden Kristalle ab. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol zeigen sie einen Schmp. von 166-167°C.(Zers.)
Ausbeute 5,5 g (96% d. Th.)

18. 3-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-indol (XIV).

2,34 g (0,02 Mol) Indol, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd, 4,0 g (0,02 Mol) Na-p-chlorbenzolsulfinat und 1,8 ccm (0,03 Mol) Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt 1,5 Stdn. unter Rühren am Rückfluß auf 140°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit 50 ccm Wasser. Die sich bildenden Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert und schmelzen bei 165-166°C unter Zersetzung.
Ausbeute 5,8 g (94% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,560 mg ergaben 9,825 mg CO_2 und 1,670 mg H_2O
3,408 mg ergaben 0,147 ccm N_2 (23°C/722 Torr)
9,388 mg ergaben 7,370 mg $BaSO_4$
10,192 mg ergaben 4,170 mg AgCl
$C_{15}H_{12}ClNO_2S$ (M=305,78)

Berechnet:	C:58,92%	H:3,95%	N:4,58%	S:10,49%	Cl:11,59%
Gefunden :	C:58,80%	H:4,10%	N:4,73%	S:10,78%	Cl:11,42%

19. 3-[Naphtalin-(1)-sulfonylmethyl]-indol (XV).

1,2 g (0,01 Mol) Indol, 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd, 2,14 g (0,01 Mol) Na-naphtalinsulfinat-(1) und 0,9 ccm (0,015 Mol) Eisessig werden in 15 ccm Dimethylformamid gelöst.Man erhitzt 3 Stdn. unter Rühren am Rückfluß auf 140°C.

Nach dem Erkalten versetzt man mit 40 ccm Wasser und kristallisiert die ausfallende Verbindung aus viel Methanol um.
Schmp. 182-183°C (Zers.).
Ausbeute 0,9 g (28% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,995 mg ergaben 13,000 mg CO_2 und 2,130 mg H_2O
3,380 mg ergaben 0,145 ccm N_2 (27°C/723 Torr)
9,259 mg ergaben 6,630 mg $BaSO_4$

$C_{19}H_{15}NO_2S$ (M=321,29)

Berechnet: C: 71,02% H: 4,71% N: 4,36% S: 9,98%
Gefunden : C: 71,03% H: 4,77% N: 4,66% S: 9,83%

20. 3-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-indol (XVI).

1,2 g (0,01 Mol) Indol, 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd, 2,14 g (0,01 Mol) Na-naphtalinsulfinat-(2) und 0,9 ccm (0,015 Mol) Eisessig werden in 15 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt 3 Stdn. lang unter Rühren am Rückfluß auf 145°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit 40 ccm Wasser, und kristallisiert die sich abscheidende Substanz aus viel Methanol um. Schmp. 183-184°C (Zers.).
Ausbeute 3,0 g (94% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,753 mg ergaben 12,330 mg CO_2 und 2,010 mg H_2O
9,242 mg ergaben 6,810 mg $BaSO_4$

$C_{19}H_{15}NO_2S$ (M=321,29)

Berechnet: C: 71,02% H: 4,71% S: 9,98%
Gefunden : C: 70,80% H: 4,73% S:10,12%

21. 4-Benzol-sulfonylmethyl-antipyrin (XVII).

3,8 g (0,02 Mol) Antipyrin, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd, 3,3 g (0,02 Mol) Na-benzolsulfinat und 1,8 ccm Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt 3 Stdn. lang unter Rühren und Rückfluß auf 150°C. Die sich

während der Reaktion gebildeten Kristalle werden mit 50ccm Wasser versetzt und abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol zeigen sie einen Schmp. von 215-217°C.
Ausbeute 5,3 g (78% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,408 mg ergaben 10,22 mg CO_2 und 2,110 mg H_2O
5,126 mg ergaben 0,369 ccm N_2 (25°C/753 Torr)
5,052 mg verbrauchten 1,44 ccm n/50 Jod-Lsg.

$C_{18}H_{18}N_2O_3S$ (M=342,36)

Berechnet:	C: 63,13%	H: 5,30%	N: 8,18%	S: 9,34%
Gefunden :	C: 63,27%	H: 5,36%	N: 8,15%	S: 9,14%

22. 4-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-antipyrin (XVIII).

3,8 g (0,02 Mol) Antipyrin, 0,7 g (o,o23 Mol) Paraformaldehyd, 3,6 g (0,02 Mol) Na-p-toluolsulfinat und 1,8 ccm Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt 3 Stdn. lang unter Rühren und Rückfluß auf 150°C. Die sich während der Reaktion gebildeten Kristalle werden mit 50 ccm Wasser versetzt und abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol zeigen sie einen Schmp. von 180-182°C.
Ausbeute 5,5 g (77,5% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 5,174 mg ergaben 0,370 ccm N_2 (25°C/753 Torr)
4,959 mg verbrauchten 1,41 ccm n/50 Jod-Lsg.

$C_{19}H_{20}N_2O_3S$ (M=356,40)

Berechnet:	N: 7,86%	S: 8,98%
Gefunden :	N: 8,10%	S : 9,12%

23. 4-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-antipyrin (XIX).

3,8 g (0,02 Mol) Antipyrin, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd, 4,0 g (0,02 Mol) Na-p-chlorbenzolsulfinat und 1,8 ccm Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt zwei Stdn. lang unter Rühren und Rückfluß auf 145°C. Die sich während der Reaktion gebildeten Kristalle werden

mit 50 ccm Wasser versetzt und abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol zeigen sie einen Schmelzpunkt von 211-212,5° C.
Ausbeute 6,8 g (91% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 5,022 mg ergaben 10,510 mg CO_2 und 2,040 mg H_2O
9,835 mg ergaben 6,110 mg $BaSO_4$
9,921 mg ergaben 3,860 mg AgCl

$C_{18}H_{17}ClN_2O_3S$ (M=376,85)

Berechnet: C: 57,36% H: 4,55% S: 8,51% Cl: 9,41%
Gefunden : C: 57,07% H: 4,55% S: 8,53% Cl: 9,62%

24. 4-[Naphtalin-(1)-sulfonylmethyl]-antipyrin (XX).

1,9 g (0,01 Mol) Antipyrin, 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd, 2,14 g (0,01 Mol) Na-naphtalinsulfinat-(1) und 0,9 ccm Eisessig werden in 15 ccm Dimethylformamid gelöst. Nun erhitzt man 3 Stdn. lang unter Rühren und Rückfluß auf 140°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit 40 ccm Wasser und kristallisiert die ausfallende Substanz aus Methanol um.
Schmp. 157-159°C.
Ausbeute 2,75 g (70% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 5,134 mg ergaben 12,695 mg CO_2 und 2,330 mg H_2O
3,068 mg ergaben 0,212 ccm N_2 (28°C/723 Torr)
10,146 mg ergaben 6,060 mg $BaSO_4$

$C_{22}H_{20}N_2O_3S$ (M=392,42)

Berechnet: C: 67,31% H: 5,14% N: 7,15% S: 8,16%
Gefunden : C: 67,50% H: 5,08% N: 7,45% S: 8,20%

25. 4-Benzylsulfonylmethyl-antipyrin (XXI).

1,16 g (0,0062 Mol) Antipyrin, 0,25 g (0,0082 Mol) Paraformaldehyd, 1,10 g (0,0062 Mol) Na-benzylsulfinat und 0,8 ccm Eisessig werden in 10 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt 3 Stdn. lang unter Rühren und Rückfluß auf 150°C.

Nach dem Abkühlen versetzt man mit 40 ccm Wasser, und reinigt die ausfallende Substanz durch Umkristallisieren aus Methanol. Schmp. 160-162°C.
Ausbeute 1,3 g (59% d, Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,734 mg ergaben 11, 160 mg CO_2 und 2,410 mg H_2O
2,979 mg ergaben 0,221 ccm N_2 (27°C/724 Torr)
9,339 mg ergaben 5,990 mg $BaSO_4$

$C_{19}H_{20}N_2O_3S$ (M=356,40)

Berechnet:	C: 64,02%	H: 5,66%	N: 7,86%	S: 8,98%
Gefunden :	C: 64,20%	H: 5,69%	N: 8,04%	S: 8,81%

26. 1-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-naphtol-(2) (XXII).

2,9 g (0,02 Mol) β-Naphtol, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd, 3,6 g (0,02 Mol) Na-p-toluolsulfinat und 1,8 ccm Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt unter Rühren am Rückfluß 3 Stdn. lang auf 150°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit 50 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit 35 ccm Chloroform aus. Die organische Phase wird sodann mit Wasser gewaschen und i. Vac. vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand nimmt man in wenig Methanol auf und kühlt stark ab. Die sich bildenden Kristalle werden aus Methanol unter Verwendung von Aktiv-Kohle umkristallisiert.
Schmp. 160-161°C.
Ausbeute 3,0 g (48% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,847 mg ergaben 12,275 mg CO_2 und 2,210 mg H_2O
10,333 mg ergaben 7,870 mg $BaSO_4$

$C_{18}H_{16}O_3S$ (M=312,32)

Berechnet:	C: 69,20%	H: 5,16%	S: 10,27%
Gefunden :	C: 69,11%	H: 5,10%	S: 10,46%

27. 1-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-naphtol-(2) (XXIII).

2,9 g (0,02 Mol) β-Naphtol, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd, 4,0 g (0,02 Mol) Na-p-chlorbenzolsulfinat und 1,8 ccm Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt unter Rühren am Rückfluß 3 Stdn. lang auf 155°C. Nach dem Erkalten versetzt man die Reaktionslösung mit 50 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit je 35 ccm Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und sodann i. Vac. vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand nimmt man in Methanol auf und kühlt stark ab. Die sich ausscheidende Substanz wird aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 195-197°C.
Ausbeute 3,7 g (56% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,972 mg ergaben 11,190 mg CO_2 und 1,790 mg H_2O
9,765 mg ergaben 6,900 mg $BaSO_4$
10,409 mg ergaben 4,550 mg AgCl

$C_{17}H_{13}ClO_3S$ (M=332,80)

Berechnet:	C: 61,35%	H: 3,94%	S: 9,64%	Cl: 10,65%
Gefunden :	C: 61,45%	H: 4,03%	S: 9,70%	Cl: 10,81%

28. 1-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-naphtol-(2) (XXIV).

1,44 g (0,01 Mol) β-Naphtol, 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd, 2,14 g (0,01 Mol) Na-naphtalinsulfinat-(2) und 0,9 ccm Eisessig werden in 15 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt 2,5 Stdn. unter Rühren und Rückfluß auf 145°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit 40 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit je 25 ccm Chloroform aus. Man wäscht die organische Phase mit Wasser und befreit sie i. Vac. vom Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und abgekühlt. Die sich ausscheidende Substanz kristallisiert man aus Methanol um. Schmp. 191-193°C.
Ausbeute 1,2 g (34% d. Th.)

Analyse:
Einwaage: 5,160 mg ergaben 13,680 mg CO_2 und 2,160 mg H_2O
11,153 mg ergaben 7,630 mg $BaSO_4$

$C_{21}H_{16}O_3S$ (M=348,36)

Berechnet: C: 72,38% H: 4,63% S: 9,20%
Gefunden : C: 72,38% H: 4,69% S: 9,39%

29. 3-Benzolsulfonylmethyl-4-hydroxy-cumarin (XXV).

3,3 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd, 3,3 g (0,02 Mol) Na-benzolsulfinat und 1,8ccm Eisessig werden in 17 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt zwei Stdn. unter Rühren und Rückfluß auf 150°C. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit 50 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit je 50 ccm Chloroform aus. Man wäscht die organische Phase mit Wasser und verdampft das Lösungsmittel i. Vac. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran aufgenommen. In der Kälte scheidet sich daraus zuerst 3,3'-Methylenbis-(4-hydroxy-cumarin) und danach die Verbindung XXV in kristalliner Form ab. Das Sulfon kristallisiert man aus Benzol um. Schmp. 213-214° C.
Ausbeute 3,9 g (62% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 3,372 mg verbrauchten 6,36 ccm n/50 $Na_2S_2O_3$-Lsg.
5,312 mg verbrauchten 1,66 ccm n/50 Jod-Lsg.

$C_{16}H_{12}O_5S$ (M=316,26)

Berechnet: O: 25,35% S: 10,03%
Gefunden : O: 25,12% S: 10,02%

30. 3-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-4-hydroxy-cumarin (XXVI).

1,65 g (0,01 Mol) 4-Hydroxy-cumarin, 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd, 2,14 g (0,01 Mol) Na-naphtalinsulfinat-(2) und 0,9 ccm Eisessig werden in 15 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt 2,5 Stdn. unter Rühren und Rückfluß auf

145°C. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit 40 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit je 40 ccm Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel i. Vac. verdampft. Den Rückstand nimmt man in Tetrahydrofuran auf und kühlt dann stark ab, wobei zuerst 3,3'-Methylenbis-(4-hydroxy-cumarin) und danach die Verbindung XXVI in kristalliner Form ausfällt. Das Sulfon wird aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Schmp.221-223°C. Ausbeute 0,8 g (22% d. Th.)

Analyse:

Einwaage: 4,960 mg ergaben 11,920 mg CO_2 und 1,720 mg H_2O
8,420 mg ergaben 5,430 mg $BaSO_4$

$C_{20}H_{14}O_5S$ (M=366,33)

Berechnet: C: 65,55% H: 3,85% S: 8,76%
Gefunden : C: 65,58% H: 3,88% S: 8,86%

31. 2-Benzolsulfonylmethyl-5,5-dimethyl-cyclohexandion-(1,3) (XXVII).

2,8 g (0,02 Mol) Dimedon, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd und 3,3 g (0,02 Mol) Na-benzolsulfinat werden in 20 ccm Eisessig gelöst. Man kocht drei Stdn. am Rückfluß und versetzt nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch mit 50 ccm Wasser. Die sich abscheidenden Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 183-185°C.

Ausbeute 5,0 g (84% d. Th.)

Analyse:

Einwaage: 4,943 mg ergaben 11,140 mg CO_2 und 2,770 mg H_2O
10,065 mg ergaben 7,940 mg $BaSO_4$

$C_{15}H_{18}O_4S$ (M=294,31)

Berechnet: C: 61,20% H: 6,17% S: 10,89%
Gefunden : C: 61,51% H: 6,27% S: 10,83%

32. 2-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-5,5-dimethyl-cyclohexandion-(1,3) (XXVIII).

2,8 g (0,02 Mol) Dimedon, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd und 3,6 g (0,02 Mol) Na-p-toluolsulfinat werden in 20 ccm Eisessig gelöst. Man kocht 3 Stdn. am Rückfluß und versetzt das Reaktionsgemisch dann mit 50 ccm Wasser. Die sich abscheidenden Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 180-182°C. Ausbeute 5,9 g (95% d. Th.)

33. 2-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-5,5-dimethyl-cyclohexandion-(1,3) (XXIX).

2,8 g (0,02 Mol) Dimedon, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd und 4,0 g (0,02 Mol) Na-p-chlorbenzolsulfinat werden in 20 ccm Eisessig gelöst und 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten versetzt man die Reaktionslösung mit 50 ccm Wasser und kristallisiert die sich ausscheidende Substanz aus Methanol um. Schmp. 208-210°C.
Ausbeute 6,2 g (95% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,837 mg ergaben 9,832 mg CO_2 und 2,320 mg H_2O
8,540 mg ergaben 6,100 mg $BaSO_4$
8,986 mg ergaben 3,880 mg AgCl

$C_{15}H_{17}ClO_4S$ (M=328,81)

Berechnet:	C: 54,79%	H: 5,21%	S: 9,75%	Cl: 10,78%
Gefunden :	C: 55,05%	H: 5,33%	S: 9,81%	Cl: 10,67%

34. 2-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-5,5-dimethyl-cyclohexandion-(1,3) (XXX).

1,4 g (0,01 Mol) Dimedon, 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd und 2,14 g (0,01 Mol) Na-naphtalinsulfinat-(2) werden in 17 ccm Eisessig gelöst und 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten versetzt man die Reaktionslösung mit 50 ccm Wasser und kristallisiert die sich ausscheidende Sub-

stanz aus Aceton um. Schmp. 189-191°C.
Ausbeute 3,0 g (87% d.Th.)
Analyse:
Einwaage: 5,002 mg ergaben 12,215 mg CO_2 und 2,610 mg H_2O
9,198 mg ergaben 6,260 mg $BaSO_4$

$C_{19}H_{20}O_4S$ (M=344,36)

Berechnet: C: 66,25% H: 5,85% S: 9,33%
Gefunden : C: 66,36% H: 5,82% S: 9,35%

35. 2-(p-Toluol-sulfonylmethyl)-cyclohexandion-(1,3) (XXXI).

2,3 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd und 3,6 g (0,02 Mol) Na-toluolsulfinat werden in 20 ccm Eisessig gelöst und 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten versetzt man mit 50 ccm Wasser, und kristallisiert die sich ausscheidende Substanz aus Benzol-Petroläther um. Schmp. 171-173°C.
Ausbeute 5,2 g (93% d. Th.)

36. 2-(p-Chlorbenzol-sulfonylmethyl)-cyclohexandion-(1,3) (XXXII).

2,3 g (0,02 Mol) Dihydroresorcin, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd und 4,0 g (0,02 Mol) Na-p-chlorbenzolsulfinat werden in 20 ccm Eisessig gelöst und 3 Stdn, am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 50 ccm Wasser und kristallisiert die sich abscheidende Substanz aus Aceton um. Schmp. 184-186°C.
Ausbeute 5,5 g (92% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,937 mg ergaben 9,145 mg CO_2 und 1,910 mg H_2O
10,855 mg ergaben 8,450 mg $BaSO_4$

$C_{13}H_{13}ClO_4S$ (M=300,76)

Berechnet: C: 51,91% H: 4,36% S: 10,66%
Gefunden : C: 52,05% H: 4,33% S: 10,68%

37. 2-[Naphtalin-(2)-sulfonylmethyl]-cyclohexandion-(1,3) (XXXIII).

1,12 g (0,01 Mol) Dihydroresorcin, 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd und 2,14 g (o,01 Mol) Na-naphtalinsulfinat-(2) werden in 17 ccm Eisessig gelöst und 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit 40 ccm Wasser und kristallisiert die sich abscheidende Substanz aus Aceton um. Schmp. 196-198°C (Zers.).
Ausbeute 2,8 g (88% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,616 mg ergaben 10,900 mg CO_2 und 2,180 mg H_2O
9,995 mg ergaben 7,320 mg $BaSo_4$

$C_{17}H_{16}O_4S$ (M=316,32)
Berechnet: C: 64,53% H: 5,10% S: 10,14%
Gefunden : C: 64,44% H: 5,29% S: 10,06%

38. 2-Phenyl-3-benzolsulfonyl-propiophenon (XXXIV).

3,9 g (0,02 Mol) Desoxybenzoin, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd und 3,3 g (0,02 Mol) Na-benzolsulfinat werden in 15 ccm Dimethylformamid 3 Stdn. lang auf 120°C erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit 40 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit je 35 ccm Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und i. Vac. vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand nimmt man in Methanol auf und kühlt stark ab. Nach kurzer Zeit bilden sich Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 117-118°C.
Ausbeute 5,5 g (78% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,250 mg ergaben 11,280 mg CO_2 und 2,020 mg H_2O
4,321 mg verbrauchten 1,22 ccm n/50 Jod-Lsg.

$C_{21}H_{18}O_3S$ (M=350,41)

Berechnet: C: 72,00% H: 5,18% S: 9,15%
Gefunden : C: 72,41% H: 5,32% S: 9,05%

39. 2-Phenyl-3-(p-toluolsulfonyl)-propiophenon (XXXV).

3,9 g (0,02 Mol) Desoxybenzoin, 0,7 g (0,023 Mol) Paraformaldehyd und 3,6 g (0,02 Mol) Na-p-toluolsulfinat werden in 15 ccm Dimethylformamid 3 Stdn. lang auf 120°C erwärmt. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit 40 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit je 35 ccm Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und im Vacuum vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand nimmt man in Methanol auf und kühlt dann stark ab. Nach kurzer Zeit bilden sich Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 105-107°C.
Ausbeute 6,7 g (90% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,325 mg ergaben 11,510 mg CO_2 und 2,12 mg H_2O
5,117 mg verbrauchten 1,39 ccm n/50 Jod-Lsg.

$C_{22}H_{20}O_3S$ (M=364,83)

Berechnet: C: 72,51% H: 5,53% S: 8,78%
Gefunden : C: 72,63% H: 5,49% S: 8,71%

40. 1,2-Diphenyl-4-benzolsulfonylmethyl-pyrazolidindion-(3,5) (XXXVI).

2,52 g (0,01 Mol) 1,2-Diphenyl-pyrazolidindion-(3,5), 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd und 1,65 g (0,01 Mol) Na-benzolsulfinat werden in 15 ccm Dimethylformamid 1,5 Stdn. lang auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 40 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit je 50 ccm Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und dann im Vacuum vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand nimmt man in Tetrahydrofuran auf und kühlt stark ab. Es bilden sich farblose Kristalle,

die aus Tetrahydrofuran umkristallisiert werden.
Schmp. 170-172°C(Zers.) . Ausbeute 1,3 g (32% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,265 mg ergaben 10,160 mg CO_2 und 1,630 mg H_2O
2,738 mg ergaben 0,165 ccm N_2 (23°C/764 Torr)
4,135 mg verbrauchten 1,04 ccm n/50 Jod-Lsg.

$C_{22}H_{18}N_2O_4S$ (M=406,38)

Berechnet:	C: 65,01%	H: 4,46%	N: 6,89%	S: 7,89%
Gefunden :	C: 65,01%	H: 4,28%	N: 6,98%	S: 8,06%

41. 1,2-Diphenyl-4-(p-toluol-sulfonylmethyl)-pyrazolidindion-(3,5) (XXXVII).

2,52 g (0,01 Mol) 1,2-Diphenyl-pyrazolidindion-(3,5), 0,4 g (0,013 Mol) Paraformaldehyd und 1,8 g (0,01 Mol) Na-p-toluolsulfinat werden in 15 ccm Dimethylformamid 1,5 Stdn. auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 40 ccm Wasser und schüttelt dreimal mit je 50 ccm Chloroform aus. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und dann i. Vac. vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand nimmt man in Tetrahydrofuran auf und kühlt stark ab, wobei sich Kristalle bilden, die aus Tetrahydrofuran umkristallisiert werden. Schmp. 165-166°C (Zers.).
Ausbeute 1,2 g (28% d. Th.)
Analyse:
Einwaage: 4,069 mg ergaben 9,830 mg CO_2 und 1,680 mg H_2O
4,317 mg ergaben 0,245 ccm N_2 (25°C/756 Torr)
5,744 mg verbrauchten 1,41 ccm n/50 Jod-Lsg.

$C_{23}H_{20}N_2O_4S$ (M=420,41)

Berechnet:	C: 65,69%	H: 4,80%	N: 6,66%	S: 7,47%
Gefunden :	C: 65,93%	H: 4,62%	N: 6,75%	S: 7,87%

42. Umsetzung von Antipyrin mit p-Tolyl-hydroxy-methylsulfon zur Verbindung XVIII.

3,8 g (0,02 Mol) Antipyrin und 3,8 g (0,02 Mol) p-Tolyl-hydroxymethyl-sulfon werden in 15 ccm Dimethylformamid unter Zusatz von 1,8 ccm Eisessig zwei Stdn. lang am Rückfluß auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man die Reaktionslösung mit 50 ccm Wasser, wobei die Verbindung XVIII in reiner Form auskristallisiert.
Ausbeute 5,3 g (74% d. Th.)

43. Umsetzung von 4-Dimethylaminomethyl-antipyrin-methojodid und Na-p-toluolsulfinat zur Verbindung XVIII.

7,8 g (0,02 Mol) 4-Dimethylaminomethyl-antipyrin-methojodid, 3,6 g (0,02 Mol) Na-p-toluolsulfinat und 1,8 ccm Eisessig werden in 20 ccm Dimethylformamid gelöst. Man erhitzt eine Stunde am Rückfluß. Nach dem Erkalten versetzt man die Reaktionslösung mit 50 ccm Wasser, wobei sich die Verbindung XVIII in Form von reinen Kristallen abscheidet.
Ausbeute 5,9 g (83% d. Th.).

Literatur

1) E.KNOEVENAGEL, Liebigs Ann.Chem. 281,25 (1894)

H.STETTER u. K.HOEHNE, Ber.dtsch.chem.Ges. 91,1344 (1958)

H.STETTER u. U.MILBERS, ebenda 91, 347 (1958)

D.VORLÄNDER, Liebigs Ann.Chem. 294, 255 (1897)

2) L.CLAISEN, Ber.dtsch.chem.Ges. 14, 345 (1881)

Liebigs Ann.Chem. 218, 121 (1883)

3) D.A.LYTTLE u. D.I.WEISBLAT, J.Amer.chem.Soc. 69, 2118 (1947)

D.I.WEISBLAT u. D.A.LYTTLE, ebenda 71, 3079 (1949)

H.R.SNYDER, ebenda 67, 38 (1945)

66, 200 (1944)

H.R.SNYDER u. S.W.SMITH, ebenda 66, 350 (1944)

N.F.ALBERTSON, S.ARCHER u. C.M.SUTER ebenda 67, 36 (1947)

H.HELLMANN, Angew.Chem. 65, 473 (1953)

4) P.WIELAND u. K.MIESCHER, Helv.Chim.Acta 33,2217(1950)

5) J.THESING, H.MAYER u. S.KLÜSSENDORF, Ber.dtsch.chem.Ges. 87, 901 (1954)

6) H.HELLMANN u. F.LINGENS, Angew.Chem. 66, 201 (1954)

Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 297, 283 (1954)

7) D.DIETERICH, Diplomarbeit Tübingen 1959

8) D.DIETERICH, Dissertation Tübingen 1960

9) D.DIETERICH, Diplomarbeit Tübingen 1959, S. 71

10) H.MEERWEIN u. W.SCHÜRMANN, Liebigs Ann.Chem. 398, 196 (1913)

A.A.VANSHEIDT, Z.obsc.Chim.(USSR) 15, 574 (1945) C.A. 40, 4668 (1946)

R.YA.LEVINA u. N.N.GODOVIKOV, Z.obsc.Chim.(USSR) 25, 986 (1955) C.A. 50, 3458 (1956)

11) S.OLSEN, Acta Chem.Scandinavica 9, 955 (1955)

12) D.DIETERICH, Dissertaion Tübingen 1960, S. 54

13) H.HELLMANN u. G.OPITZ, Angew.Chem. 68, 265 (1956)

14) H.HELLMANN u. E.BRENDLE, Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 287, 235 (1951)

15) M.V.JONESCU, C. 1927 II, 69

16) H.FIESELMANN u. I.RIBKA, Ber.dtsch.chem.Ges. 89, 27 (1956)

17) P.RABE u. F.ELZE, Liebigs Ann.Chem. 323, 83 (1902)

18) K.R.BHARUCKA u. B.C.C.WEEDON, J.Chem.Soc. 1953, 1571

19) Org. Synth. Coll. Vol. 2, 216 ,J.Wiley & Sons Inc., New York 1955

20) H.HELLMANN u. J.L.W.POHLMANN, Liebigs Ann.Chem. 642, 34 (1961)

21) H.FIESELMANN u. I.RIBKA, Ber.dtsch.chem.Ges. 89, 34 (1956)

22) F.ARNDT u. C.MARTIUS, Liebigs Ann.Chem. 499,228 (1932)

23) L.EBERSON, Acta Chem.Scandinacica 12, 1906 (1958) 12, 314 (1958)

24) R.C.FUSON u. C.H.McKEEVER,Organic Reactions, Vol.1 S.63 J.Wiley & Sons,Inc. New-York 1949

25) H.HELLMANN u. G.OPITZ, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie 1960

26) F.F.BLICKE, Organic Reactions, Vol.1 S. 303 ,
J.Wiley & Sons Inc.,New-York 1949

27) B.REICHERT, Die Mannichreaktion, Springer Verlag 1960

28) F.POPPELSDORF u. S.I.HOLT, J.Chem.Soc. 1954, 4094

29) G.M.SUTER, R.K.BAIR u. F.G.BORDWELL, J.org.Chemistry
10, 470 (1945)

30) P.W.GLUTTERBUCK u. J.B.COHEN, J.Chem.Soc.123,2507 (1923)

31) E.A.SHEARING u. S.SMILES, J.Chem.Soc. 1937, 1348

32) H.HELLMANN, Angew.Chem. 69, 463 (1957)

33) H.HELLMANN, G.AICHINGER u. H.P.WIEDEMANN, Liebigs Ann.Chem.
626,35 (1959)

34) I.I.LICARI u. G.DOUGHERTY, J.Amer.chem.Soc.76, 4039
(1954)

35) E.KNOEVENAGEL u. I.KENNER, Ber.dtsch.chem.Ges.
41, 3320 (1908)

37) R.OTTO, J.prakt.Chem. (2) 47, 95 (1893)

39) H.HELLMANN u. M.SCHRÖDER, Liebigs Ann.Chem. 641, 72(1961)

40) H.HELLMANN u. M.SCHRÖDER, ebenda 641, 75 (1961)

41) T.CURTIUS u. F.W.HAAS, J.prakt.Chem. (2) 102, 95 (1921)

42) H.HELLMANN u. M.SCHRÖDER, Liebigs Ann.Chem. 641, 78(1961)

43) R.ANSCHÜTZ, Ber.dtsch.chem.Ges. 36, 465 (1903)
Liebigs Ann.Chem. 367, 212 (1909)

44) Brit.Pat. 779216,(1957) , Farbenfabr. Bayer A.G.

45) H.BREDERECK u. E.BÄDER, Ber.dtsch.chem.Ges. 87, 784
(1954)

ebenda 87, 135 (1954)

46) F.POPPELSDORF u. S.I.HOLT, J.chem.Soc.(London) 1954,1124

Lebenslauf

Am 25. März 1936 wurde ich als Sohn des Landwirts Johann Müller und seiner Ehefrau Luise, geb. Möhrle, in Rickenbach Krs. Überlingen geboren.

Von 1942 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in Rickenbach, anschließend das Realgymnasium in Salem, das ich nach abgelegter Reifeprüfung im März 1955 verließ.

Im Sommersemester 1955 ließ ich mich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen für die Fachrichtung Chemie immatrikulieren.

Das Diplomvorexamen bestand ich im Januar 1958, das Diplomhauptexamen im Juli 1960. Die Diplomarbeit war im Oktober 1961 beendet. Danach war ich mit der Durchführung der Doktorarbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herrn Professoren: H.Hellmann, G. Kortüm, Eugen Müller, W. Rüdorff, W. Kossel, G. Möllenstedt, G. Mühleisen, W. Schweizer und G. Riek.